

Modelos de clasificación pronóstica en hepatitis alcohólica

Alex Ruiz S.¹ y Carlos Benítez G.¹

Prognostic model scores in alcoholic hepatitis

Introducción

Las consecuencias hepáticas del consumo excesivo de alcohol constituyen una importante causa de morbimortalidad hepática y global, que poseen el carácter de ser absolutamente prevenibles¹. El espectro de enfermedad hepática es amplio, pues se trata de una enfermedad heterogénea. La hepatitis alcohólica (HA), se refiere al síndrome clínico caracterizado por ictericia de rápida aparición y deterioro de la función hepática secundario a ingesta alcohólica significativa (promedio 100 g día) y prolongada². El síndrome clínico se precipita tras periodos de reexposición aguda a ingesta etílica importante, la que es responsable de un intenso daño hepatocitario³. Su prevalencia es desconocida, pero se estima que puede alcanzar al 20% de los pacientes alcohólicos⁴. La importancia principal de esta condición es el alto riesgo de mortalidad asociado, alcanzando a 40-50% de los casos entre los 30 días y los 6 meses de evolución, lo que determina la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz².

El diagnóstico de HA puede ser difícil y se requiere un alto índice de sospecha. Por otra parte, las opciones terapéuticas disponibles, principalmente en base a esteroides, se asocian a alta morbilidad, por lo que su administración requiere de un análisis crítico que permita evaluar riesgos y beneficios^{2,3,5}. El desarrollo de modelos predictivos que permiten identificar a aquellos pacientes con una mejor relación riesgo/beneficio para iniciar tratamiento, constituyen una herramienta fundamental para los médicos clínicos que se enfrentan a este tipo de pacientes. La presente revisión da a conocer los principales modelos disponibles, mediante una descripción individual y un resumen comparativo.

Características de la hepatitis alcohólica

Como ya se ha dicho, la HA se caracteriza por la rápida aparición de ictericia y falla hepática, habitualmente en pacientes con enfermedad hepática por alcohol, reexpuestos a ingesta etílica aguda y signifi-

cativa³. La edad de presentación promedio es de 50 años y afecta principalmente a hombres, aunque se ha descrito un mayor riesgo para el sexo femenino⁴. No existe relación con el tipo de alcohol ingerido². Los pacientes con HA además de la ictericia, y dependiendo de la gravedad del cuadro clínico, pueden presentar fiebre, ascitis, atrofia muscular, encefalopatía hepática y hepatomegalia.

En los exámenes de laboratorio destaca una elevación de las transaminasas > a 2 veces el rango de laboratorio, pero no superior a 500 UI/ml⁶. Característicamente hay un predominio de aspartato aminotransferasa (ASAT) sobre alanino aminotransferasa (ALAT), destacando una relación ASAT/ALAT > 2^{2,6}. El tiempo de protrombina (INR) está prolongado y la bilirrubina total está elevada. El hemograma habitualmente demuestra leucocitosis con neutrofilia, además de grados variables de anemia y trombocitopenia variables, en presencia de cirrosis. La función renal puede estar conservada, pero en casos de deterioro, traduce un alto riesgo de síndrome hepatorenal y un pronóstico ominoso^{2,7}.

El conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio son inespecíficas, por lo que es obligatorio descartar otras condiciones que puedan explicar su aparición, principalmente factores descompensantes de origen infeccioso. El diagnóstico definitivo se logra mediante histología⁸, aunque la necesidad de biopsia hepática es siempre discutible por los riesgos asociados, en el contexto de pacientes graves con coagulopatía⁸. La biopsia hepática no es imprescindible para su manejo⁵.

Las características histológicas distintivas son la presencia de esteatosis, daño hepatocelular (balonización y apoptosis) e infiltración polimorfonuclear⁹. Adicionalmente, pueden observarse fibrosis periportal, cuerpos de Mallory, vacuolización nuclear, proliferación de los ductos biliares y fibrosis avanzada o cirrosis, pero no son necesarios para el diagnóstico^{8,10,11}.

La adecuada valoración de los elementos expuestos hacen del diagnóstico de la HA y la decisión de iniciar terapia esteroidea, eventualmente muy complejas.

¹Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 24 de marzo de 2014
Aceptado: 26 de mayo de 2014

Correspondencia a:

Dr. Alex Ruiz Salas
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago, Chile
Tel: (+56 2)-23543820
Fax: (+56 2) 26397780
ar.ruiz81@gmail.com

Pronóstico de la hepatitis alcohólica

Muchos de los pacientes con HA son pacientes con cirrosis hepática establecida y, por lo tanto, con mayor riesgo de morbimortalidad¹². En este contexto, la HA puede constituir una causa importante de descompensación en pacientes cirróticos y, al mismo tiempo, una condición precipitante muy relevante de una falla hepática aguda sobre crónica, determinando un alto riesgo de mortalidad, que puede alcanzar 50% en casos graves sin tratamiento¹³.

Los casos leves pueden beneficiarse de abstinencia y manejo general con un adecuado control de su enfermedad hepática crónica. Los casos graves requieren de terapias que permitan disminuir el alto riesgo de mortalidad con un perfil de riesgo/beneficio favorable^{3,5,14}. La terapia más ampliamente difundida en el grupo de pacientes graves es el uso de corticoides, sin embargo, su administración se puede asociar a una alta morbilidad, que puede ser exacerbada en pacientes cirróticos descompensados. Así, una adecuada selección de pacientes es fundamental para reducir los riesgos asociados¹⁵.

Utilidad de los modelos de clasificación pronóstica

Varios modelos matemáticos basados principalmente en parámetros de laboratorio, han sido desarrollados y aplicados en pacientes con HA¹⁶⁻²⁶. Adicionalmente, se encuentra en vías de publicación un modelo pronóstico histológico²⁷. El objetivo de estos modelos es clasificar a los pacientes de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico y discriminar a aquéllos que logran una mejor relación riesgo/beneficio con la terapia esteroideal. Sus principales características se resumen en la Tabla 1.

Descripción de los modelos de clasificación pronóstica en HA

Función de discriminación de Maddrey (FD)

Este método de clasificación de gravedad de HA fue descrito el año 1978 por Maddrey y Boinott (EE. UU.), en un estudio clínico randomizado y controlado que evaluó el rol de los corticoides (prednisolona 40 mg/día vs placebo) en 55 pacientes con hepatitis alcohólica seguidos a 28-32 días¹⁶. El análisis de este ensayo demostró que alteraciones de la bilirrubina y del tiempo de protrombina se asociaban a mayor mortalidad a corto plazo. De esta manera, se desarrolló la fórmula original 4,6 (tiempo de protrombina) + bilirrubina (mg/dl). Pacientes con un valor mayor a 93 se beneficiaban del inicio de la terapia esteroideal.

La fórmula original de Maddrey fue modificada por el mismo grupo de investigadores el año 1989²⁸ y se

ha denominado Función de Discriminación modificada (FDm). Se conoce como 4,6 (tiempo de protrombina del paciente - tiempo de protrombina control) + bilirrubina total (mg/dl). Un valor ≥ 32 indica un cuadro grave, con alto riesgo de mortalidad que fluctúa de 30 a 50% entre los 30 y 60 días de evolución en pacientes sin tratamiento^{23,28,29}. En este estudio se randomizó a 66 pacientes con hepatitis alcohólica grave a metilprednisolona 32 mg/día (n 31) vs placebo (n 35) por un período de 28 días, para luego hacer una reducción gradual de las dosis en dos semanas hasta discontinuar la terapia²³. En el grupo placebo 11 (35%) fallecieron y en el grupo corticoides sólo 2 (6%) fallecieron durante los 28 días de la randomización a terapia (p = 0,006).

Entre las ventajas de esta fórmula (FDm) se cuentan que es el primer modelo desarrollado y aplicado específicamente para HA y, por lo tanto, es el que tiene mayor validación clínica, es de fácil aplicación y emplea criterios de laboratorio ampliamente disponibles. Entre sus desventajas se cuentan el ser un modelo de clasificación categórico y que, aunque logra identificar los pacientes con mayor riesgo de muerte, no es específico. De todas formas, por las ventajas descritas es el *score* más recomendado en las guías internacionales para evaluar gravedad en HA y definir el inicio de la terapia esteroideal^{3,5}.

Modelo de Glasgow para hepatitis alcohólica (abreviado en inglés GHAS)

Fue introducido el año 2005 por Forrest y cols., (Glasgow, Inglaterra) y desarrollado específicamente para evaluar gravedad en HA y contribuir en la decisión de tratamiento¹⁸. Este modelo derivó de un estudio en 241 pacientes con hepatitis alcohólica evaluando variables clínicas y de laboratorio al ingreso (día 1) y al día 6-9, correlacionándolos con la sobrevida a 28 y a 84 días del ingreso hospitalario.

Los objetivos del modelo de Glasgow son similares a FD. El cálculo considera 5 variables (edad, bilirrubina, urea, recuento periférico de leucocitos y tiempo de protrombina). Un valor ≥ 9 , calculado al día 1 y/o 7 de la admisión alcanza una mayor especificidad, pero menor sensibilidad que FDm y MELD en predecir mortalidad a 30 y 80 días de evolución. Su mayor utilidad podría estar en identificar pacientes FDm ≥ 32 que no se benefician de iniciar terapia esteroideal (GHAS < 9). Aunque sus resultados están validados clínicamente, su principal desventaja es que aún requiere confirmar su aplicación y rendimiento en un mayor número de estudios clínicos.^{3,5}

MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Introducido inicialmente para predecir mortalidad a los 3 meses en pacientes con cirrosis en quienes se instala un TIPS (*transjugular intrahepatic por-*

Clasificaciones en Gastroenterología

Tabla 1. Principales características de los modelos de clasificación en hepatitis alcohólica

Modelo	VARIABLES	Ventajas	Desventajas
Función de discriminación de Maddrey ^{16,28}	Tiempo de protrombina (paciente y control del laboratorio) Bilirrubina total	Primer modelo disponible. Amplia experiencia Mayor validación en estudios clínicos Predice mortalidad a corto plazo Ampliamente disponible Específico de HA Fácil de usar Variables estándar	Resultado categórico No específico de mortalidad por HA
MELD ^{17,19,31,32}	Bilirrubina total INR Creatinina	Ampliamente disponible Variables estándar Predice mortalidad a corto plazo Puede utilizarse en forma seriada Selección de pacientes potencialmente trasplantables Validado clínicamente	Inespecífico de HA Pendiente definir puntaje de corte
Glasgow (GHAS) ¹⁸	Edad Bilirrubina Urea Recuento periférico de leucocitos Tiempo de protrombina	Específico de HA Validado clínicamente Mayor especificidad que FDM y MELD en predecir mortalidad a corto plazo Puede utilizarse en forma seriada	Menor disponibilidad Menor sensibilidad que FDM y MELD en predecir mortalidad a corto plazo Falta comprobar resultados en mayor número de estudios prospectivos
ABIC ²¹	Edad Bilirrubina INR Creatinina	Predice mortalidad a 90 días y 1 año de evolución Permite hacer una selección más detallada de los grupos de riesgo Validado clínicamente	Falta comprobar resultados en mayor número de estudios prospectivos
Lille ²⁰	Edad Creatinina Albumina Tiempo de protrombina, Bilirrubina (día 0 y 7)	Único método que permite evaluar específicamente la respuesta a tratamiento esteroideal Identifica pacientes que no se benefician de los corticoides y pueden optar a otras alternativas terapéuticas Complementario a otros modelos Validado en estudios clínicos Amplia experiencia	
Modelo histológico de hepatitis Alcohólica²⁷	Fibrosis Infiltración neutrofilica Bilirrubinoestasis Megamitocondrias	Método histológico de valoración pronóstica a corto plazo. Validado clínicamente.	Limitaciones en la disponibilidad de biopsia hepática Falta de comparación con otros modelos con mayor experiencia Pendiente comprobar resultados prospectivamente

tosystemic shunt)³⁰, también ha sido evaluado para predecir el pronóstico en HA^{17,19,31,32}. Estos estudios han demostrado que MELD es al menos equivalente al uso de FDM en predecir mortalidad a 30 y 90 días en pacientes con HA. De todas formas, el valor de corte aún no ha sido precisado. El primer estudio consideró un puntaje >11, pero los estudios posteriores han uti-

lizado puntajes de 18, 19 y 21 puntos. Su aplicación seriada podría ofrecer ventajas adicionales. Un aumento ≥ 2 puntos durante la primera semana (Delta Δ MELD), se ha asociado independientemente a mayor mortalidad hospitalaria¹⁹. Otra ventaja a considerar es su aplicación para seleccionar pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático.

Modelo español ABIC (del inglés: Age, Bilirrubin, INR, Creatinina plasmática)

Este método, desarrollado por un grupo español el año 2008²¹, considera las variables edad, bilirrubina, INR y creatinina obtenidas dentro de las 48 h de admisión hospitalaria como factores pronósticos de mortalidad a los 90 días y 12 meses de evolución. Este estudio derivó del análisis de una cohorte de 103 pacientes con HA demostrada por biopsia y de una cohorte adicional confirmatoria de 80 pacientes con HA.

El modelo ABIC clasifica los pacientes en grupos de riesgo bajo (puntaje < 6,71: 100% de sobrevida a 90 días, con buen pronóstico a corto y largo plazo), intermedio ($\geq 6,71$ y < 9: 70% de sobrevida a 90 días, y pueden beneficiarse de terapias como corticoides o pentoxifilina) y alto de mortalidad (≥ 9 : 25% de sobrevida a 90 días y requieren un manejo intensivo agresivo). Su principal desventaja es la falta de comprobación de su aplicación y rendimiento en un mayor número de estudios clínicos adicionales.

Modelo de Lille

Desarrollado el año 2008 en una cohorte de 320 pacientes franceses con HA seguidos prospectivamente bajo terapia esteroideal y un grupo de validación de 118 pacientes adicionales²⁰, Este modelo tiene la gran ventaja de ser la única herramienta disponible que permite identificar precozmente aquellos pacientes que habiendo iniciado terapia esteroideal, no responden a esta estrategia y no se benefician de su mantención.

Este modelo considera y combina 6 variables reproducibles que se evalúan después de los 7 días de iniciados los corticoides: edad, insuficiencia renal (creatinina plasmática en mg/dl), albúmina (g/dl), tiempo de protrombina y bilirrubina a día 0 y 7). Un valor $\geq 0,45$ se asocia a una sobrevida de 25% a los 6 meses de evolución vs 85% de sobrevida en aquellos con un resultado < 0,45 y que se benefician de continuar la terapia por 28 días ($p = 0,0001$). De esta forma, este modelo es capaz de predecir 40% de los pacientes tratados con corticoides que tienen mal pronóstico y que podrían beneficiarse de tratamientos alternativos. Este nivel de corte de $\geq 0,45$ fue capaz de identificar a 75% de los pacientes que fallecieron. Desde su desarrollo ha sido ampliamente empleado en estudios de HA.

Valoración histológica de la hepatitis alcohólica

Este modelo fue desarrollado por un grupo español²⁷, y evalúa histológicamente el grado de fibrosis, infiltración neutrofilica, tipo de bilirrubinoestasis y la presencia de megamitocondrias como factores independientes de mortalidad a 90 días en pacientes con HA con biopsia hepática. El modelo es capaz de identificar pacientes con riesgo bajo (0-3 puntos), moderado (4-5 puntos) y alto (6-9 puntos) de mortalidad, con porcentajes de 3, 19 y 51% respectivamente. Los resultados fueron validados en 109 pacientes.

En la práctica clínica este método podría constituir una herramienta adicional para estimar el pronóstico de estos pacientes, sin embargo, la disponibilidad de biopsia hepática es limitada y sus resultados no han sido comparados con otros modelos ya conocidos. Adicionalmente, al igual que en otros test, se requiere comprobar el comportamiento de estos resultados en estudios adicionales.

Conclusiones

La hepatitis alcohólica es una complicación grave que determina un alto riesgo de mortalidad global. Una adecuada y precoz identificación de los pacientes más graves, permite seleccionar a aquellos que pueden obtener el mayor beneficio con la terapia esteroideal, que es, probablemente, la terapia más ampliamente empleada en la actualidad. Varios modelos matemáticos que combinan variables clínicas, histológicas y de laboratorio, han sido desarrollados para clasificar los pacientes con HA según gravedad y pronóstico y apoyar el inicio de terapias. La función de discriminación de Maddrey modificada, es el modelo más conocido y validado en estudios clínicos, pero su aplicación puede ser complementada y optimizada con otros sistemas como el MELD, Glasgow y ABIC. En aquellos pacientes con cuadros graves, donde la valoración inicial apoya el uso de corticoides, una reevaluación a los 7 días de iniciada la terapia, mediante el cálculo de Lille, permite identificar aquellos pacientes con peor pronóstico, que no se benefician de continuar con este esquema terapéutico. Una valoración histológica podría aportar en la evaluación, pero su utilidad debe ser mejor estudiada.

Referencias

- 1.- Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 160-8.
- 2.- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69.
- 3.- European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399-420.
- 4.- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-11.
- 5.- O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-28.
- 6.- Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and

Clasificaciones en Gastroenterología

- management of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 717-36.
- 7.- Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, Hubscher S, Buckels JA, Mayer AD, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993; 86: 649-56.
 - 8.- Dhanda AD, Collins PL, McCune CA. Is liver biopsy necessary in the management of alcoholic hepatitis? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7825-9.
 - 9.- Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981; 1: 707-11.
 - 10.- Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 37-53.
 - 11.- Elphick DA, Dube AK, McFarlane E, Jones J, Gleeson D. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 780-8.
 - 12.- Heidebaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74: 756-62.
 - 13.- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336-48.
 - 14.- Karsan HA, Parekh S. Management of alcoholic hepatitis: Current concepts. *World J Hepatol* 2012; 4: 335-41.
 - 15.- Forrest E, Mellor J, Stanton L, Bowers M, Ryder P, Austin A, et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14: 262.
 - 16.- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
 - 17.- Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
 - 18.- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174-9.
 - 19.- Sriureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 700-6.
 - 20.- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Díaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-54.
 - 21.- Domínguez M, Rincon D, Abrales JG, Miguel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-56.
 - 22.- Orrego H, Israel Y, Blake JE, Meline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983; 3: 896-905.
 - 23.- Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: 1847-53.
 - 24.- Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, Thalassinou E, Dhar A, Bruno S, et al. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 721-32.
 - 25.- Palaniyappan N, Subramanian V, Ramappa V, Ryder SD, Kaye P, Aithal GP. The utility of scoring systems in predicting early and late mortality in alcoholic hepatitis: whose score is it anyway? *Int J Hepatol* 2012; 2012: 624-75.
 - 26.- Sandahl TD, Jepsen P, Ott P, Vilstrup H. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1127-32.
 - 27.- Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abrales JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1231-9.
 - 28.- Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-90.
 - 29.- Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-12.
 - 30.- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
 - 31.- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.
 - 32.- Soulati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4020-5.