

Diseño y validación de un modelo pronóstico para la predicción de supervivencia de pacientes con cirrosis hepática.

Autoría principal

Luis Calzadilla Bertot¹, Eduardo Vilar Gomez¹.

Otros autores

Oscar Villa Jiménez¹, Enrique Arús Soler¹, Bienvenido Gra Oramas¹.

Entidad ejecutora principal

¹Instituto de Gastroenterología

Autor para correspondencia

Luis Calzadilla Bertot

Calle 25 entre H e I. No 402, Plaza, Habana, Cuba CP 10400

Correo electrónico: lcbertot@infomed.sld.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

- ✓ Los Dres. **Luis Calzadilla Bertot** y **Eduardo Vilar Gómez** contribuyeron de forma similar a la realización de este trabajo. Ellos concibieron la idea original para el diseño del modelo, realizaron el diseño del protocolo de investigación, llevaron a cabo la recolección de los datos, análisis e interpretación de los mismos además escribieron el manuscrito así como realizaron los análisis estadísticos y revisión crítica final del artículo para enviar a publicar, la contribución sería de 50 por ciento para cada autor.
- ✓ El Dr. **Oscar Manuel Villa Jiménez** realizó las aplicaciones para sistemas operativos Windows, Linux y Android, a través de las cuales se pueden hacer los cálculos del modelo. También realizó el formulario para el cálculo online del modelo pronóstico. Su contribución es de un 10 por ciento.
- ✓ El Dr. **Enrique Arús Soler** y el Dr. **Bienvenido Gra Oramas** realizaron la revisión crítica del informe final de la investigación además de la revisión crítica del artículo final para su publicación. Su contribución es de un 5 por ciento.

Resumen

Los modelos Child Pugh y Model for End Stage Liver disease (MELD por sus siglas en inglés) representan importantes herramientas para la evaluación pronóstica y la política de asignación de órganos para trasplante hepático de pacientes con cirrosis hepática. Estos modelos sin embargo tienen varias desventajas que limitan su uso en varios escenarios. Se realiza la propuesta de un nuevo modelo pronóstico de supervivencia para pacientes con cirrosis hepática que brinda un enfoque nuevo en relación a las desventajas que presentan los dos modelos utilizados actualmente en el mundo. Con el

conocimiento certero sobre el pronóstico de la Cirrosis Hepática a partir del modelo pronostico diseñado se facilitará actuar con medidas de control y estrategias de tratamiento que permitan disminuir su morbilidad lo que significaría en mejorar la calidad de vida de estos enfermos, reducir el tiempo en horas de trabajo perdido que contribuye a reducir sus salarios y que va en detrimento del desarrollo económico de nuestra sociedad. La identificación además de las variables predictivas de mortalidad incluidas en el modelo permite realizar una selección mucho mejor del candidato a trasplante hepático e identificar aquellos pacientes que potencialmente pudieran presentar las complicaciones más temidas de esta enfermedad llevando acciones específicas para prevenirlas, también disminuirán los altos costos que generan la atención de dichos enfermos cuando se producen descompensaciones como encefalopatía hepática, sangramiento digestivo variceal y ascitis. Constituye además una herramienta práctica y útil para el personal de la salud disponible en forma de software para diferentes plataformas incluyendo Windows, Linux , Android y ambiente web. La presente propuesta se encuentra avalada por la publicación de estos resultados en una revista de alto impacto científico así como la obtención de un premio nacional de Salud Publica en la categoría de mejor artículo científico. Los resultados de esta investigación han sido presentados en congresos científicos nacionales e internacionales. En conclusión el modelo propuesto constituye una alternativa eficaz para el pronóstico de la supervivencia de pacientes con cirrosis hepática

Comunicación Corta

Antecedentes.

Los modelos End-stage Liver Disease (MELD por sus siglas en inglés) y Child-Pugh (CP por sus siglas en inglés) son aceptados como instrumentos predictores supervivencia en pacientes con cirrosis hepática con criterio de trasplante o descompensados. Sin embargo presentan inconvenientes que limitan su uso; el modelo MELD no incluye las complicaciones más frecuentes de la enfermedad y causantes de empeoramiento del pronóstico como son las derivadas de la hipertensión portal y el modelo CP no pondera el peso de las variables que incluye además de excluir variables importantes para el pronóstico.

Objetivos

Los objetivos de la presente investigación fueron diseñar y validar un modelo pronóstico para predecir la mortalidad en los pacientes con cirrosis hepática.

Aporte e innovación de los resultados.

Los resultados principales de la investigación lo constituye primero la determinación de las variables asociadas de forma independiente a la supervivencia en los pacientes con cirrosis hepática. Ver tabla a continuación.

Table 2 Association of baseline characteristics with mortality in 170 cirrhotic patients, results from univariate Cox proportional hazards models

| Variables | P | Hazard ratio | 95% CI for Hazard ratio |
|---|---------|--------------|-------------------------|
| Age (yr) | 0.68 | 0.56 | 0.36-1.06 |
| Sex (male) | 0.54 | 0.44 | 0.89-1.26 |
| Etiology (viral) | 0.66 | 0.58 | 0.40-1.11 |
| ALT (IU/L) (log _e value) | 0.85 | 0.84 | 0.34-1.12 |
| AST (IU/L) (log _e value) | 0.43 | 0.90 | 0.56-1.34 |
| ALT/AST ratio | 0.64 | 0.87 | 0.50-1.21 |
| Platelet count ($\times 10^9/L$) (log _e value) | 0.54 | 0.89 | 0.52-1.30 |
| Prothrombin time (s) ¹ (log _e value) | 0.01 | 2.23 | 1.24-4.89 |
| INR for prothrombin time (log _e value) | 0.03 | 1.99 | 1.13-3.96 |
| Partial thromboplastin time (s) ² (log _e value) | 0.04 | 1.78 | 1.10-3.23 |
| Albumin (mg/dL) (log _e value) | 0.001 | 3.12 | 1.89-5.23 |
| Bilirubin (mmol/L) (log _e value) | < 0.001 | 3.89 | 2.12-6.14 |
| Creatinine (mmol/L) (log _e value) | < 0.001 | 3.95 | 2.18-6.56 |
| Cholesterol (mmol/L) (log _e value) | 0.03 | 1.83 | 1.34-3.42 |
| Ascites | < 0.001 | 4.05 | 2.27-6.33 |
| Spontaneous bacterial peritonitis | 0.001 | 3.05 | 2.10-5.07 |
| Encephalopathy | < 0.001 | 4.50 | 2.90-6.50 |
| Bleeding esophageal varices | < 0.001 | 4.78 | 3.11-7.11 |

Tomado de World Journal of Gastroenterology 2009; 15(22): 2768-2777

El modelo clínico y bioquímico que se propone BioCliM (por sus siglas en inglés biochemical and clinical model) en la presente investigación como predictor independiente de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática incorpora la contribución de cada una de las variables predictoras independientes de supervivencia a través de los coeficientes de regresión obtenidos por regresión multivariada de Cox. (Ver tabla)

Diseño del modelo

Table 3 Contributions of different variables to survival prediction at 104 wk, results from multivariate Cox regression models¹

| Variable | Variable χ^2 | Regression coefficient | Hazard ratio | 95% CI for Hazard ratio | P value | c-statistic | BIC | |
|-------------------------------|-------------------|------------------------|--------------|-------------------------|---------|-------------|------|---------|
| Ascites | 53.90 | 2.310 | 10.2 | 3.78 | 28.1 | < 0.0001 | 0.76 | 2014.15 |
| + Ln (creatinine) | 63.43 | 1.370 | 3.99 | 1.57 | 10.9 | 0.006 | 0.83 | 1988.15 |
| + BEV | 65.71 | 1.195 | 3.25 | 1.01 | 9.77 | 0.048 | 0.85 | 1970.65 |
| + HE | 68.91 | 0.909 | 2.50 | 0.915 | 6.88 | 0.070 | 0.89 | 1961.89 |
| + Ln (bilirubin) ² | 70.11 | 0.349 | 1.46 | 0.66 | 3.33 | 0.427 | 0.90 | 1951.77 |

¹Estimated from Cox proportional hazards models. ²Biochemical (bilirubin and creatinine) and Clinical (ascites, encephalopathy and bleeding esophageal varices) Model; BEV: Bleeding esophageal varices; HE: Hepatic encephalopathy; BIC: Bayesian Information Criterion. Ln was used to normalize distributions and improve the fit for individual predictors. Hazard ratio for quantitative variables are expressed for 1 relevant unit increase of log_e. + indicates the addition of each variable separately to the model with ascites only. χ^2 is the likelihood ratio statistic for each group of variables when added to the model. The risk prediction was based on data from the model derivation cohort (n = 170) at 104 wk follow-up.

En este modelo los autores han evaluado un nuevo paradigma para las variables clínicas dependiendo de la severidad y respuesta al tratamiento médico y cómo influyen cada una de estas categorías como factor pronóstico de forma individual en cada paciente. Estas categorías no han sido enfocadas de esta manera en los modelos precedentes conocidos lo cual constituye la principal novedad de este modelo.

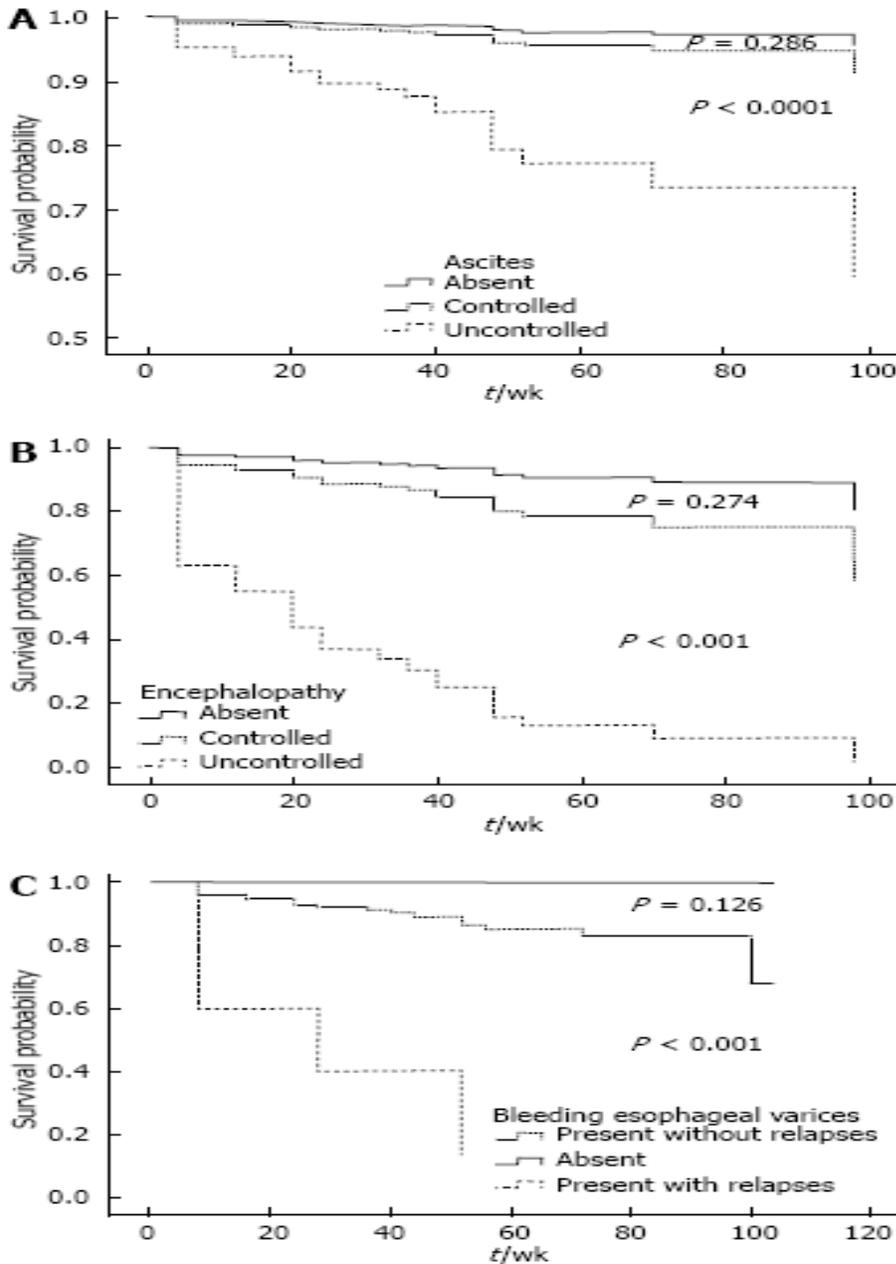


Figure 1 Kaplan-Meier estimated survival curves for clinical variables. A: Ascites; B: Encephalopathy; C: Bleeding esophageal varices.

La incorporación de la encefalopatía hepática, la ascitis y el sangrado digestivo variceal, complicaciones derivadas de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática teniendo en cuenta su presencia, grado y respuesta al tratamiento representa un nuevo enfoque que permite la mejor clasificación de los pacientes evaluados para trasplante hepático. Ver figura previa.

Desde el punto de vista práctico se trata de un modelo de fácil aplicación porque incluye variables bioquímicas cuyas determinaciones se realizan en todos los laboratorios clínicos (creatinina y bilirrubina) así como variables clínicas cuyo estado de controlado/no controlado se obtiene por examen clínico del paciente (ascitis, encefalopatía hepática y sangramiento por várices esofágicas).

El modelo BioClIM resultó superior en su capacidad predictiva de mortalidad en comparación con el MELD y CP, a las 12, 52 y 104 semanas de seguimiento de los pacientes así como en su calibración que se mostró igualmente superior en comparación con los modelos existentes.

La validación posterior del modelo se realizó en una muestra de una cohorte temporal en 302 pacientes con curvas excelentes de predicción a las 12, 52 y 104 semanas.

Metodología para diseño del modelo

Se realizaron curvas de Kaplan- Meier para determinar la incidencia acumulativa de la mortalidad en meses. Se utilizó el análisis univariado y un tipo de análisis multivariado denominado de regresión de Cox para determinar los factores de riesgo que son independientes de la mortalidad.

Los índices de riesgo para pacientes individuales fueron calculados combinando los coeficientes de regresión a partir del análisis de Cox, utilizando la fórmula $RR(x) = \exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p)$ donde b_i significa los coeficientes de regresión a la variable i dentro del modelo. Por lo tanto, en base al modelo de supervivencia, la diferencia entre dos grupos de pacientes con diferente perfil de valores de X viene determinada por el valor del término: $IR = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p$ donde el IR significa índice de riesgo, cuanto mayor sea el valor de IR peor supervivencia o peor pronóstico para ese perfil de valores de X . Para calcular la supervivencia de un paciente dado se utilizó la fórmula a partir de modelo de regresión de Cox: $S(t) = S_0(t)^{\exp[IR(x) - IR_0]}$ donde $S_0(t)$ representa la probabilidad de supervivencia de un paciente medio para un tiempo determinado y R_0 representa el riesgo medio del índice pronóstico en la serie. Se realizó la curva bajo el área de ROC que permitió identificar los puntos de corte de cada variable en estudio y su asociación con la mortalidad así como la sensibilidad y especificidad de los modelos pronósticos analizados. La discriminación del modelo se realizó mediante la CPE (por sus siglas en inglés concordance probability estimates). La calibración y validación externa del modelo se basó en la prueba de Homer-Lemeshow modificada por D Agostino.

Bibliografía

1. **Child CG**, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1964: 1-85
2. **Pugh RN**, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; **60**: 646-649
3. **Kamath PS**, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; **33**: 464-470
4. **Wiesner R**, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; **124**: 91-96
5. **Freeman RB Jr**, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002; **8**: 851-858
6. **Everson GT**. MELD: the answer or just more questions? Gastroenterology 2003; **124**: 251-254
7. **Reuben A**. Child comes of age. Hepatology 2002; **35**: 244-245
8. **Yoo HY**, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. Am J Gastroenterol 2003; **98**: 1395-1399
9. **Heuman DM**, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology 2004; **40**: 802-810
10. **D'Amico G**, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology 2003; **38**: 599-612
11. **Ferenci P**, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002; **35**: 716-721
12. **Rimola A**, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol 2000; **32**: 142-153
13. **Harrell FE Jr**. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer Verlag, 2001
14. **Gönen M**, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. Biometrika 2005; **92**: 965-970
15. **D'Agostino RB**, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: Balakrishnan N, Rao CR, editors. Advances in survival analysis. Amsterdam: Elsevier, 2004: 1-25
16. **Christensen E**. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. Hepatology 1987; **7**: 1346-1358
17. **Forman LM**, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. Mayo Endstage Liver Disease. Hepatology 2001; **33**: 473-475
18. **Pagliaro L**. MELD: the end of Child-Pugh classification? J Hepatol 2002; **36**: 141-142
19. **Degré D**, Bourgeois N, Boon N, Le Moine O, Louis H, Donckier V, El Nakadi I, Closset J, Lingier P, Vereerstraeten P, Gelin M, Adler M. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Transpl Int 2004; **17**: 31-38
20. **Adler M**, Verset D, Bouhdid H, Bourgeois N, Gulbis B, Le Moine O, Van de Stadt J, Gelin M, Thiry P. Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis. Proposal of a new simple score. J Hepatol 1997; **26**: 642-649

21. **Merkel C**, Bolognesi M, Bellon S, Bianco S, Honisch B, Lampe H, Angeli P, Gatta A. Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis. *Gut* 1992; **33**: 836-842
22. **Testa R**, Valente U, Risso D, Caglieris S, Giannini E, Fasoli A, Botta F, Dardano G, Lantieri PB, Celle G. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; **11**: 559-563
23. **Giannini E**, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Testa E, Chiarbonello B, Polegato S, Bellotti M, Milazzo S, Borgonovo G, Testa R. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients? *Liver Int* 2004; **24**: 465-470
24. **Angermayr B**, Koenig F, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Ferenci P. Creatinine-modified Child-Pugh score (CPSP) compared with MELD-score to predict survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology* 2002; **36**: 860A
25. **Papatheodoridis GV**, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 3099-3104
26. **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**: 864-871
27. **Schepke M**, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1167-1174
28. **Angermayr B**, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; **52**: 879-885
29. **Ferral H**, Gamboa P, Postoak DW, Albernaz VS, Young CR, Speeg KV, McMahan CA. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with 2776 ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R *World J Gastroenterol* June 14, 2009 Volume 15 Number 22. www.wjgnet.com model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004; **231**: 231-236
30. **Cholongitas E**, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 1079-1089
31. **Ginés P**, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; **7**: 122-128
32. **Cooper GS**, Bellamy P, Dawson NV, Desbiens N, Fulkerson WJ Jr, Goldman L, Quinn LM, Speroff T, Landefeld CS. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 1997; **113**: 1278-1288
33. **Christensen E**, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; **4**: 430-435
34. **Infante-Rivard C**, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; **7**: 660-664

35. **Zoli M**, Cordiani MR, Marchesini G, Iervese T, Labate AM, Bonazzi C, Bianchi G, Pisi E. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991; **86**: 1508-1513
36. **Salerno F**, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassarà L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 514-519
37. **Runyon BA**. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; **39**: 841-856
38. **Cholongitas E**, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; **12**:1049-1061
39. **Said A**, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; **40**: 897-903
40. **Huo TI**, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Evaluation of the increase in model for endstage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005; **42**: 826-832
41. **Cholongitas E**, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007; **13**: 523-529
42. **Trotter JF**, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; **10**: 995-1000