

Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD

V. Vargas y M. Ortiz

Servicio Medicina Interna-Hepatología. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona. España.

Hace más de 40 años que se inició el desarrollo de modelos para predecir la supervivencia de pacientes con cirrosis. Más concretamente, comenzó cuando se planteó someter a estos pacientes a intervenciones quirúrgicas de riesgo (p. ej.: *shunt porto-cava*). Se intentaba predecir con dichos modelos el riesgo que presentaban al afrontar el procedimiento terapéutico y cuál era su esperanza de supervivencia.

Aunque el sistema de clasificación de Child-Turcotte no fue el primero en estratificar el riesgo de los pacientes con cirrosis, esta clasificación ha sido, con ligeras modificaciones, el método más empleado para valorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. En la clasificación inicial (Child-Turcotte) se incluían 5 parámetros (ascitis, encefalopatía, estado nutritivo, albúmina sérica y bilirrubina sérica)¹. Pocos años después, Pugh modificó dicha clasificación sustituyendo el estado nutritivo por el tiempo de protrombina, lo que hizo más objetiva la clasificación². Ambas clasificaciones se han empleado con gran frecuencia en estudios descriptivos y ensayos clínicos con pacientes cirróticos.

En las décadas de los ochenta y noventa se validó y consolidó el modelo de Pugh-Child, a la vez que se intentó desarrollar mejores modelos pronósticos mediante la utilización de datos prospectivos y la aplicación de los métodos de regresión logística y las curvas ROC (*receiving operating curves*). Siguiendo estas tecnologías, surgieron diversos índices pronósticos (obtenidos a partir de variables clínicas, analíticas e histológicas). Aunque se han descrito más de 50 estudios de factores pronósticos en la cirrosis hepática que utilizan el análisis multivariante³, entre los más conocidos cabe citar los desarrollados por Schlichting y el de Ginés en nuestro medio. El modelo de Schlichting⁴ identificó, usando el modelo de regresión de Cox, 8 variables con significado pronóstico de supervivencia en los pacientes con cirrosis: edad, sexo, tiempo de protrombina, acetilcolinesterasa, número de eosinófilos en el parénqui-

ma hepático, necrosis hepatocitaria, inflamación en el tejido conectivo hepático y venas eferentes en los nódulos parenquimatosos. Con estas variables creó un índice pronóstico que permitía el cálculo de la probabilidad de supervivencia a los 5 años. Este índice tuvo mayor fuerza pronóstica que los criterios de Child. En nuestro medio, Ginés⁵, usando también el modelo de regresión de Cox, identificó 7 factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática compensada. Las variables con las que se construía este índice pronóstico eran bilirrubina sérica, concentración sérica de gammaglobulinas, estigmas de hepatopatía, tiempo de protrombina, edad, sexo y fosfatasas alcalinas. Aunque estos índices fueron validados, nunca han llegado a tener una gran utilidad clínica, especialmente porque el primero incluía variables histológicas y porque ambos requerían fórmulas complejas que en los años ochenta no estaban al alcance de la mayoría de los clínicos. Cabe destacar que, entre todos los estudios pronósticos, la bilirrubina es el parámetro que más frecuentemente apareció entre los predictores de supervivencia, seguida del tiempo de protrombina³.

Por las mismas fechas, algunos trabajos objetivaron que el índice de Pugh-Child tenía validez como índice pronóstico de supervivencia a un año. En el estudio de Infante-Rivard⁶, la clasificación de Pugh en tres categorías (A, B y C) no adecuaba los datos tan bien como cuando los enfermos eran categorizados siguiendo una escala continua (de 5 a 15). El mejor modelo pronóstico en este estudio fue el que utilizó un modelo de regresión múltiple, que utilizaba las 5 variables de la clasificación de Pugh. No obstante, cuando se analizaban las curvas ROC, los pesos empíricos de las variables (escala de 5 a 15) eran casi tan buenos como los pesos generados por una aproximación matemática. Se sugería, por tanto, que la escala continua de 1 a 15 podía ser satisfactoriamente utilizada en la práctica clínica para valorar la supervivencia a corto plazo de los pacientes con cirrosis.

A pesar de ello, la puntuación de Pugh-Child no es satisfactoria, desde el punto de vista de una correcta metodología estadística, por diversas razones: se utilizan puntos de corte para variables continuas, los puntos de corte no parecen ser los más óptimos, todas las variables se consideran igualmente importantes cuando en realidad no pare-

Correspondencia: Dr. V. Vargas.
 Servicio Medicina Interna-Hepatología.
 Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
 P.º Vall d'Hebron, 119, 10.º planta. 08035 Barcelona. España.
 Correo electrónico: vargas@hg.vhebron.es

Recibido el 15-10-2002; aceptado para su publicación el 18-10-2002.

ce que esto sea cierto (p. ej., la influencia pronóstica de la encefalopatía es mayor que la de la bilirrubina) y, además, no se incluyen variables que pueden proporcionar información pronóstica adicional⁷.

Aunque los índices pronósticos basados en análisis estadísticos como los citados han demostrado que predicen mejor el pronóstico, la clasificación de Pugh-Child todavía es ampliamente usada, tal vez porque es sencilla de aplicar, porque los otros modelos han recibido menos publicidad y porque, de manera incorrecta, se considera que son muy difíciles de usar. La clasificación de Pugh-Child se ha utilizado en más de 1.700 artículos y adquirió su mayoría de edad cuando un panel de expertos la eligió en 1997 para desarrollar criterios de entrada en lista de trasplante en los EE.UU.⁸.

También se han desarrollado índices pronósticos en ciertos tipos de enfermedades hepáticas como, por ejemplo, en la hepatitis alcohólica, en la hepatitis crónica B o las enfermedades colostásicas (p. ej., CBP). Estos últimos han demostrado una gran fiabilidad, pero su comentario escapa al propósito de esta revisión.

En los últimos años este dominio de la clasificación de Pugh-Child en el campo de las enfermedades hepáticas parece que puede cambiar con la introducción de un nuevo índice pronóstico, la puntuación MELD. Como comenta Reuben⁸, en un reciente artículo editorial, con el cambio de siglo podemos pasar de la edad de los epónimos, clasificación de Pugh-Child, a la edad de los acrónimos, clasificación MELD (*Model for End-stage Liver Disease*).

El modelo MELD, al igual que la clasificación de Pugh-Child, surgió como un modelo para predecir la supervivencia en pacientes sometidos a *shunt* portosistémicos, en este caso creados por vía intrahepática (TIPS). El modelo MELD fue desarrollado en la Clínica Mayo a través de un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox usando variables clínicas y de laboratorio en un grupo heterogéneo de pacientes sometidos a la colocación de un TIPS⁹. El propósito inicial del modelo fue predecir la supervivencia de los pacientes e identificar a aquellos cuya supervivencia post-TIPS sería inferior a los 3 meses. El modelo usa únicamente variables objetivas y sencillas de determinar, como las concentraciones séricas de bilirrubina, creatinina y la INR (*international normalized ratio*) del tiempo de protrombina. Inicialmente también se incluyó la etiología de la enfermedad, pero se ha observado que esta variable tenía una mínima influencia en la supervivencia. A partir de estas variables, se obtiene una puntuación (MELD *risk score* = R) que es predictiva de supervivencia:

$$R = 10 [0,957 \log_e (\text{creatinina en mg/dl}) + 0,38 \log_e (\text{bilirrubina en mg/dl}) + 1,120 \log_e (\text{INR}) + 0,643]$$

Los pacientes con $R > 18$ presentan un alto riesgo y tienen una mediana de supervivencia inferior a 3 meses. Dos de las tres variables (bilirrubina e INR) están relacionadas con la disfunción hepática, y la tercera (creatinina) está relacionada con la disfunción renal, que es bien sabido que es una complicación frecuente en los estadios avanzados de cirrosis hepática. La c-estadística de este

modelo (área bajo la curva ROC) para mortalidad a 3 meses fue buena (0,87) con lo que se predecía correctamente la supervivencia a corto plazo. La c-estadística puede oscilar de 0 a 1 y se usa para evaluar modelos pronósticos. Una c-estadística entre 0,8 y 0,9 indica una excelente fiabilidad, mientras que si es superior a 0,7 el test se considera un test útil. Después del trabajo inicial, los mismos autores comprobaron que este modelo también puede predecir mortalidad a la semana y a los 3 meses de diversos grupos de pacientes con enfermedades crónicas hepáticas, incluyendo pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada, pacientes ambulatorios con cirrosis, enfermos con cirrosis biliar primaria y un grupo de pacientes históricos con cirrosis seleccionados de los años ochenta. Este modelo no mejoró si se incluían en él variables clínicas como ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea o hemorragia por varices esofágicas¹⁰.

Las ventajas del MELD sobre la clasificación de Pugh-Child son varias. Una ventaja importante es que evita las valoraciones subjetivas de la presencia de ascitis o grado de encefalopatía que ocurrían en el modelo de Pugh-Child. Además, el MELD fue obtenido usando métodos prospectivos y fiables, por lo que no tiene los defectos estadísticos que presenta el modelo de Pugh-Child y que han sido citados anteriormente. Una de las diferencias más evidentes es que se valoran de forma continua las variables, en vez de usarse puntos de corte para las mismas, como ocurría en la puntuación de Child, lo que implica un mayor poder discriminativo. Así, por ejemplo, en la clasificación de Child tiene tanto peso un valor de 25 mg/dl de bilirrubina como uno de 3,1 mg/dl, ya que ambos puntúan 3 puntos en la clasificación¹¹.

El modelo MELD parece ser útil como modelo pronóstico de supervivencia en pacientes con enfermedad hepática crónica en diversas circunstancias, aparte de la colocación del TIPS. Así, por ejemplo, se ha utilizado en la valoración del pronóstico de pacientes con hepatitis alcohólica aguda, prediciendo la mortalidad con tanta eficacia como el índice discriminante de Maddrey.

Donde el modelo MELD ha recibido el espaldarazo definitivo es en los pacientes que se hallan en lista de espera de trasplante hepático¹¹. La fiabilidad del MELD para predecir la supervivencia a corto plazo llevó al equipo de Directores de la UNOS, que curiosamente estaba presidido por Turcotte, uno de los creadores del modelo de Child, a utilizar este índice en los EE.UU. para asignar los órganos a pacientes en lista de espera de trasplante hepático, de forma que los pacientes con puntuación de MELD mayor (menos supervivencia esperada) tuvieran prioridad para recibir antes un hígado. Para asignar hígados a pacientes en lista de espera, el modelo MELD ha sido ligeramente modificado; no se considera la etiología de la enfermedad hepática y se asigna un valor de 4 mg/dl a la cifra de creatinina si el paciente recibe diálisis (un mínimo de 2 veces en la última semana). La puntuación MELD debe y puede ser actualizada por el centro que controla al paciente, con periodicidades que pueden ser semanales si el paciente tiene un MELD muy elevado hasta anuales si éste es muy bajo¹². Con esta política de asignación de órganos se intenta que la posibili-

dad de obtener un hígado se incremente cuando la necesidad de obtenerlo aumente (a menor expectativa de supervivencia, mayor MELD, mayor posibilidad de obtener un hígado). En los países, como el nuestro, en que el tiempo en lista de espera es el criterio principal de asignación de órganos, se ha objetivado que los pacientes que fallecen en lista de espera tienen un MELD más elevado que los que llegan al trasplante en programas con lista de espera larga¹³, mientras que si la lista de espera es corta no se llega a encontrar diferencias significativas¹⁴. En los EE.UU. se ha demostrado que el MELD tiene un alto grado de concordancia para predecir mortalidad en lista de espera en una amplia cohorte de candidatos a trasplante hepático¹⁵ y la puntuación MELD fue más eficiente que la de Pugh-Child para estimar la gravedad de los pacientes pretrasplante¹⁶. En estudios preliminares se ha sugerido que los métodos que priorizan la gravedad más que el tiempo en lista de espera podrían disminuir la mortalidad en dicha lista hasta en un 30%¹⁷.

Sin embargo, el modelo MELD tiene también limitaciones. Por ejemplo, el efecto de la edad, el sexo y la masa corporal sobre el valor sérico de creatinina pueden introducir un sesgo independiente de la gravedad de la enfermedad hepática. También un deterioro reversible y transitorio de los índices por una causa intercurrente puede inapropiadamente avanzar al paciente en la lista. Uno de los problemas que presenta la asignación de hígados de acuerdo con el modelo MELD es el de los pacientes a los que se indica un trasplante por enfermedad tumoral (p. ej., hepatocarcinoma) sin que presenten insuficiencia hepática. Si en ellos se aplicara únicamente el criterio de la puntuación MELD, sólo recibirían el trasplante cuando ya existiese diseminación tumoral. Se ha propuesto que para asegurar que los pacientes con hepatocarcinoma tengan igual oportunidad de recibir un órgano de cadáver se les debe añadir puntos a su MELD basal, atendiendo al tamaño del tumor y al tiempo estimado en que este sobrepasaría los 5 cm, tamaño que implicaría excluir al paciente de la lista de trasplante. Desgraciadamente, no se conoce con exactitud el patrón de crecimiento del hepatocarcinoma, por lo que los cálculos son sólo aproximados y, por el momento, únicamente teóricos¹⁸.

En la actualidad y de forma arbitraria, en los EE.UU. los pacientes con hepatocarcinoma reciben una puntuación fija dependiendo del estadio tumoral. A los pacientes con tumores menores o iguales a 2 cm se les asignan 24 puntos, y a aquellos con tumores mayores de 2 cm o con 2 o 3 nódulos más pequeños se les asignan 27 puntos. Por cada 3 meses en lista de espera transcurridos se les añade un punto. Con esta política se está priorizando, quizás en exceso, esta patología, por lo que se ha planteado disminuir la puntuación MELD asignada a los hepatocarcinomas a 20 y 24 puntos, respectivamente.

En resumen, los modelos pronósticos en la cirrosis hepática se iniciaron con métodos imprecisos pero de fácil aplicación (modelo de Pugh-Child), que siguen siendo de gran utilidad en la práctica clínica. Con la introducción de la regresión de Cox se describieron varios modelos que utilizan muchas variables y que siempre han tenido poca aplicación clínica. Con el nuevo milenio se ha introducido un

nuevo modelo originado a partir del modelo de regresión de Cox, pero que utiliza pocas variables y únicamente analíticas (modelo MELD). Este modelo parece tener una mayor aceptación y se está utilizando para asignar hígados a pacientes en lista de espera de trasplante hepático. La mayor familiaridad de la clase médica con métodos matemáticos y la posibilidad de acceso a ellos en la cabecera de pacientes (agendas electrónicas programables) pueden consolidar la utilización de estos modelos en un futuro inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Child CG 3rd, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG 3rd, ed. *The Liver and Portal Hypertension. Volume 1. Major Problems in Clinical Surgery*. Philadelphia: Saunders, 1964; p. 1-85.
2. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Brit J Surgery* 1973;60:646-9.
3. Pagliari C. Meld: the end of Child-Pugh classification? *J Hepatology* 2002;36:141-2.
4. Schlichting P, Christensen E, Andersen PK, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H, et al. Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. *Hepatology* 1983;3:889-95.
5. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
6. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660-4.
7. Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. *J Hepatol* 1997;26:1414-24.
8. Reuben A. Child comes of age. *Hepatology* 2002;35:244-5.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank P, Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
10. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
11. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7:567-8.
12. Model for End Stage Liver Disease (MELD) and Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Calculator. Disponible en: http://www.unos.org/frame_Default.asp?Category=Resources
13. Lladó L, Figueras J, Memba R, Xiol X, Ballesta C, Vázquez S, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002;8:795-8.
14. Ortiz M, Vargas V, Roselló J, Hidalgo E, Castells LL, Margarit C, et al. ¿Es más útil el MELD que el Pugh-Child en pacientes candidatos a trasplante hepático? *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:136.
15. Wiesner RH, Edwards F, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
16. Brown R, Kumar S, Russo M, Kinkhabwala M, Rudow D, Harren P, et al. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh Score as Predictors of Pretransplantation Disease Severity, Posttransplantation Outcome, and Resource Utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A Patients. *Liver Transpl* 2002;3:278-84.
17. Freeman RB, Rohrer RJ, Katz E, Lewis WD, Jenkins RL, Cosimi AB, et al. Preliminary results of a liver allocation plan using a continuous medical severity score that de-emphasizes waiting time. *Liver Transpl* 2002;7:173-8.
18. Cheng SJ, Freeman RB, Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2002;8:323-8.