



## ORIGINAL

# Valor pronóstico del índice de Lille precoz en los pacientes con hepatitis asociada al alcohol grave

Ana Suárez-Saro Fernández<sup>a,\*</sup>, Mónica Barreales Valbuena<sup>a</sup>, Cristina Martín-Arriscado Arroba<sup>b</sup>, Elena Gómez Domínguez<sup>a</sup>, Álvaro Hidalgo Romero<sup>a</sup> e Inmaculada Fernández Vázquez<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación y Soporte Científico, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

Recibido el 14 de marzo de 2025; aceptado el 16 de junio de 2025

Disponible en Internet el 20 de junio de 2025

## PALABRAS CLAVE

Hepatitis asociada al alcohol;  
Índice de Lille;  
Corticoides

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del índice de Lille (IL) al día 2 (IL2) y al día 4 (IL4) para predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes con hepatitis asociada al alcohol grave (HAG) y su concordancia con el IL en el día 7 (IL7).

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico que incluyó pacientes con HAG ingresados entre 2016 y 2023. Se definió HAG si Maddrey  $\geq 32$  y/o MELD  $\geq 21$ . Analizamos la capacidad de IL2, IL4 e IL7 para predecir la mortalidad a 28, 90 y 180 días y su concordancia mediante AUC, regresión de Cox (*hazard ratio [HR]*) y curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** De 65 pacientes con HAG, 62 recibieron tratamiento con corticoides. El seguimiento mediano fue de 722 días. El IL2 se asoció con un HR de 33,1 (IC 95%: 3,8-287,3) para mortalidad a 28 días, comparable a IL7 (HR: 13,2; IC 95%: 2,2-81,2). Las AUC para mortalidad a 28 días fueron 0,818 para IL2, 0,794 para IL4 y 0,809 para IL7 ( $p > 0,05$ ). La proporción de pacientes clasificados según el pronóstico fue similar en IL2 e IL7 ( $p = 0,752$ ) y en IL4 e IL7 ( $p = 0,771$ ). La concordancia entre IL2 e IL7 fue del 85% y entre IL4 e IL7 del 93,33%.

**Conclusiones:** El IL2 e IL4 fueron comparables a IL7 en predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes con HAG. Adelantar el cálculo de estos índices, especialmente IL2, permitiría anticipar decisiones clínicas en los pacientes de mal pronóstico, como la suspensión de corticoides o la evaluación para trasplante hepático en casos seleccionados.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ana.suarezsaro@salud.madrid.org](mailto:ana.suarezsaro@salud.madrid.org) (A. Suárez-Saro Fernández).

**KEYWORDS**

Alcohol-associated hepatitis;  
Lille model;  
Corticosteroids

**Prognostic value of early Lille score in patients with severe alcohol-associated hepatitis****Abstract**

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the Lille Index (LI) on day 2 (LI2) and day 4 (LI4) in predicting short-term mortality in patients with severe alcohol-associated hepatitis (SAH) and to assess its concordance compared to the Lille Index on day 7 (LI7).

**Patients and methods:** This retrospective, observational, single-center study included SAH patients admitted between 2016 and 2023. SAH was defined as a Maddrey score  $\geq 32$  and/or a MELD score  $\geq 21$ . The predictive ability of LI2, LI4, and LI7 for 28-, 90-, and 180-day mortality was analyzed using AUC, Cox regression (Hazard Ratio (HR)), and Kaplan-Meier curves.

**Results:** Among 65 SAH patients, 62 received corticosteroids. Median follow-up was 722 days. LI2 was associated with a 28-day mortality HR of 33.1 (95% CI: 3.8-287.3), similar to LI7 (HR: 13.2; 95% CI: 2.2-81.2). AUCs for 28-day mortality were 0.818 for LI2, 0.794 for LI4, and 0.809 for LI7 ( $P > .05$ ). The proportion of patients classified by prognosis was similar for LI2 vs. LI7 (68.33% vs. 70.97%,  $P = .752$ ) and LI4 vs. LI7 (73.33% vs. 70.97%,  $P = .771$ ). Concordance between LI2 and LI7 was 85%, and between LI4 and LI7 was 93.33%.

**Results:** Among 65 SAH patients, 62 received corticosteroids. The median follow-up was 722 days. LI2 was associated with a 28-day mortality HR of 33.1 (95% CI: 3.8-287.3), similar to LI7 (HR: 13.2; 95% CI: 2.2-81.2). AUCs for 28-day mortality were 0.818 for LI2, 0.794 for LI4, and 0.809 for LI7 ( $P > .05$ ). The proportion of patients classified by prognosis was similar for LI2 vs. LI7 ( $P = .752$ ) and LI4 vs. LI7 ( $P = .771$ ). Concordance between LI2 and LI7 was 85%, and between LI4 and LI7, 93.33%.

**Conclusions:** LI2 and LI4 were comparable to LI7 in predicting short-term mortality in SAH. Earlier calculation, particularly LI2, could anticipate clinical decisions in poor prognosis patients, such as corticosteroid discontinuation or evaluation for liver transplantation in selected cases.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

La hepatitis asociada al alcohol (HA) es una manifestación grave de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol, con una mortalidad del 44-56%<sup>1-3</sup>. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, como la ictericia, y analíticos, como la elevación de bilirrubina  $> 3$  mg/dl, de GOT y una relación GOT/GPT  $> 1,5$  en los pacientes con consumo excesivo de alcohol, reservando la biopsia hepática para los casos de diagnóstico indeterminado<sup>1-6</sup>. Diversos modelos pronósticos, como Maddrey (MD), Glasgow score (GAHS), MELD y ABIC, ayudan a predecir la mortalidad<sup>7-10</sup>. Tras el cese del consumo del alcohol, el único tratamiento que se ha demostrado eficaz en la hepatitis asociada al alcohol grave (HAG) son los corticoides al aumentar la supervivencia a corto plazo<sup>11-13</sup>, aunque existen dudas sobre su eficacia a largo plazo<sup>12-15</sup>. La evolución clínica se valora con el índice de Lille a los 7 días de tratamiento (IL7), que permite identificar a los pacientes con mal pronóstico a pesar de corticoides (IL7  $\geq 0,45$ )<sup>15</sup>. En estos casos, las guías clínicas recomiendan suspender los corticoides con el objetivo de evitar su exposición innecesaria<sup>16-18</sup>. En esta línea se han propuesto diferentes estrategias como adelantar el IL4, identificar los pacientes con descenso espontáneo de bilirrubina (*fast fallers*) y valorar otros predictores adicionales como el TP/INR o el cociente neutrófilo/linfocito<sup>19-23</sup>. Además, se ha observado una ventana terapéutica óptima para

el uso de corticoides, que ofrece un mayor beneficio en los pacientes con MELD entre 25 y 39<sup>24</sup>.

El trasplante hepático (TH) ha demostrado en casos seleccionados mejorar la supervivencia de pacientes con HAG, con resultados comparables a la cirrosis relacionada con el alcohol (CRA) en abstinencia<sup>25-28</sup>. Por otro lado, las infecciones aumentan la mortalidad en los pacientes con HAG y su riesgo es mayor en los pacientes con mal pronóstico, lo que refuerza la suspensión del tratamiento<sup>29,30</sup>. El objetivo principal del estudio fue evaluar el valor pronóstico del IL en los días 2, 4 y 7 (IL2, IL4 e IL7) para predecir mortalidad a corto plazo (28 días). Como objetivos secundarios se analizó el potencial predictivo de mortalidad de los 3 índices a medio plazo (90 y 180 días) y la concordancia pronóstica entre ellos.

## Métodos

### Diseño

Estudio retrospectivo y unicéntrico que incluyó pacientes con HAG ingresados de forma consecutiva entre 2016 y 2023 en el Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, identificados a través de codificación diagnóstica ICD-10. La HA se definió según los criterios del NIAAA, considerando bilirrubina  $> 3$  mg/dl, GOT  $> 50$  UI/ml y GOT/GPT  $> 1,5$ <sup>6</sup>. Se incluyeron en los análisis pacientes con HAG que cum-

plían criterios para tratamiento con corticoides ( $MD \geq 32$  y/o  $MELD \geq 21$ ), excluyendo aquellos con HA no grave y aquellos con contraindicaciones para corticoides. Se recogieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos al ingreso en los días 2, 4 y 7, así como complicaciones y mortalidad a los 28, 90 y 180 días. Se realizó cribado de infecciones mediante las pruebas complementarias correspondientes. Para cada índice (IL2, IL4 e IL7), solo se incluyeron en el análisis los pacientes que contaban con datos analíticos disponibles en el día correspondiente. El seguimiento se realizó hasta el fallecimiento o el final del periodo de observación (1/1/2024). En caso de pérdida de seguimiento, los pacientes fueron censurados en la fecha del último contacto disponible para los análisis de supervivencia. De acuerdo con las guías clínicas, el valor de corte  $\geq 0,45$  en el IL se utilizó para identificar a los pacientes con mal pronóstico a pesar de corticoides, en quienes se suspendió el tratamiento<sup>16-18</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como mediana (rango intercuartílico) o media (desviación estándar) según su distribución (Kolmogorov-Smirnov). Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje. Para la comparación entre grupos se emplearon pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney), además de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para variables categóricas. Se realizó un análisis univariante mediante regresión de Cox para identificar factores predictores de mortalidad, expresando los resultados como *hazard ratio* (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La capacidad discriminativa de los índices y modelos tradicionales para predecir mortalidad a 28, 90 y 180 días se analizó mediante área bajo la curva (AUC) ( $\geq 0,70$  considerado buen nivel de precisión). Las curvas de supervivencia Kaplan-Meier estratificaron a los pacientes en buen pronóstico ( $<0,45$ ) y mal pronóstico ( $\geq 0,45$ ), con diferencias evaluadas mediante log-rank. La concordancia entre IL2, IL4 e IL7 se evaluó mediante kappa de Cohen para variables categóricas y coeficiente de correlación intraclass (CCI) para variables cuantitativas, considerando concordancia excelente  $\geq 0,75$  y moderada entre 0,40 y 0,7. El umbral de significación estadística fue  $p < 0,05$  y los análisis se realizaron en STATA® 18.0 (Stata-Corp, TX).

## Resultados

La tabla 1 muestra las características basales de los 65 pacientes con HAG incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 51 años (RIQ: 49-53) con predominio masculino (86,2%). Sesenta y dos pacientes recibieron corticoides, excluyendo 3 pacientes debido a infecciones no controladas ( $n=1$ ) o ACLF-3 ( $n=2$ ). En el momento del ingreso, el 75,8% presentaban alguna complicación de su enfermedad hepática, siendo las más frecuentes la ascitis sin peritonitis bacteriana espontánea (38,7%), la encefalopatía hepática (9,7%) y el fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF) (21%). La mediana de seguimiento fue de 722 días (RIQ: 89-1.368), con una mortalidad acumulada de 14 (21,5%) pacientes a los 28 días, 19 (29,2%) a los 90 días y 21 (32,3%) a los 180 días. No se registraron TH durante el seguimiento.

**Tabla 1** Características de los pacientes con hepatitis asociada al alcohol grave

Variable	HAG (N = 65)
<i>Sexo (masculino)<sup>a</sup></i>	56 (86,15%)
<i>Edad<sup>b</sup> (años)</i>	51 (49-53)
<i>Cirrosis<sup>a</sup></i>	62 (95,38%)
<i>CHILD*,a</i>	
A	9 (13,56%)
B	23 (35,59%)
C	33 (50,85%)
<i>MELD*,b</i>	20 (18-22)
<i>Parámetros bioquímicos<sup>c</sup></i>	
GPT (U/l)	55 (36)
GOT (U/l)	154 (94)
WBC ( $10 \times 9$ )/l	7,28 (4,6)
Plaquetas ( $10 \times 9$ )/l	96 (62)
INR	2,05 (0,58)
TP (s)	21,12 (5,34)
Cr (mg/dl)	0,79 (0,73)
Albúmina (mg/dl)	2,82 (0,47)
Urea (mg/dl)	32 (28)
Bilirrubina (mg/dl)	12,77 (7,04)
<i>Scores de gravedad</i>	
MD <sup>c</sup>	64,56 (28,06)
MELD <sup>c</sup>	24 (5)
MELD-Na <sup>c</sup>	26 (5)
GAHS <sup>c</sup>	8 (1)
ABIC <sup>c</sup>	7,93 (1,10)
TP/INR	11,66 (0,66)
<i>Complicaciones en el ingreso<sup>a</sup></i>	47 (75,81%)
Ascitis sin PBE	24 (38,72%)
Ascitis con PBE	1 (1,61%)
EH	6 (9,68%)
9 (14,52%)	
ACLF	13 (20,97%)
<i>Otras</i>	2 (3,23%)
Fallecidos a los 28 días <sup>a</sup>	14 (21,54%)
Fallecidos a los 90 días <sup>a</sup>	19 (29,23%)
Fallecidos a los 180 días <sup>a</sup>	21 (32,31%)

ACLF: fallo hepático agudo sobre crónico; EH: encefalopatía hepática; FRA: fracaso renal agudo; HAG: hepatitis asociada al alcohol grave; INR: cociente internacional normalizado; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; TP: tiempo de protrombina; WBC: glóbulos blancos.

<sup>a</sup> Los datos se representan como n (%)

<sup>b</sup> Los datos se representan como mediana y rango intercuartílico 25-75.

<sup>c</sup> Los datos se representan como media y desviación estándar.

\* Función hepática en la última valoración previa al ingreso.

## Análisis del índice de Lille (IL2, IL4 e IL7) para predecir mortalidad a corto plazo (28 días)

En el análisis univariado el IL2, IL4 e IL7 se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 28 días. Los HR e IC 95% fueron: IL2 (HR: 33,1; IC 95%: 3,8-287,3), IL4 (HR: 12,7; IC 95%: 2,1-76,3) e IL7 (HR: 13,2; IC 95%: 2,2-81,2). Otras variables que se asociaron de forma significativa con la mortalidad fueron albúmina, urea, TP, INR, MELD, MELD-Na, ABIC, GAHS y MDF (tabla 2). La capacidad discriminativa de

**Tabla 2** Análisis univariante por regresión de Cox para la predicción de mortalidad a 28, 90 y 180 días en los pacientes con hepatitis asociada al alcohol grave tratados con corticoides

	HR 28 días (IC 95%)	HR 90 días (IC 95%)	HR 180 días (IC 95%)
Albúmina	0.23 (0.07-0.81)	0.3 (0.11-0.86)	0.42 (0.17-1.08)
Urea	1.02 (1-1.04)	1.02 (1-1.03)	1.02 (1-1.03)
TP	1.09 (1.02-1.15)	1.07 (1.01-1.12)	1.06 (1.1-1.12)
INR	2.56 (1.36-4.84)	2.09 (1.16-3.75)	1.96 (1.13-3.42)
MDF	1.02 (1-1.03)	1.01 (1-1.03)	1.01 (1-1.02)
MELD	1.14 (1.04-1.26)	1.13 (1.04-1.26)	1.12 (1.04-1.21)
MELD-Na	1.13 (1.02-1.25)	1.14 (1.05-1.25)	1.12 (1.03-1.22)
ABIC	2.07 (1.23-3.46)	2 (1.3-3.08)	1.86 (1.25-2.75)
GAHS	1.78 (1.19-2.66)	1.69 (1.12-2.36)	1.62 (1.19-2.2)
IL2	33.1 (3.8-287.3)	32.3 (5.4-193.2)	16.7 (3.3-83.7)
IL4	12.7 (2.1-76.3)	11.1 (2.5-50)	7 (1.75-27.7)
IL7	13.2 (2.2-81.2)	12.6 (2.8-57.6)	8.2 (2.1-32.3)

Se presentan los HR con IC 95%. Los modelos se calcularon de forma independiente para cada variable y periodo de seguimiento.

ABIC: Age (edad), bilirrubina; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; INR, creatinina; GAHS: Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; IL: índice de Lille; INR: International Normalized Ratio; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; MELD-Na: MELD modificado por sodio; MDF: función discriminante de Maddrey; MTP: tiempo de protrombina.

**Tabla 3** Comparación de las AUC de diferentes índices y modelos pronósticos para predecir la mortalidad a 28, 90 y 180 días

	Mortalidad 28 días			Mortalidad 90 días			Mortalidad 180 días		
	AUC	IC 95%	Valor de p	AUC	IC 95%	Valor de p	AUC	IC 95%	Valor de p
MELD	0,784	0,627-0,942		0,797	0,657-0,936		0,794	0,656-0,932	
IL2	0,818	0,686-0,95	0,754	0,854	0,743-0,965	0,816	0,809	0,687-0,931	0,702
IL4	0,794	0,65-0,938	0,935	0,808	0,684-0,932	0,769	0,762	0,628-0,895	0,397
IL7	0,808	0,675-0,942	0,828	0,841	0,736-0,945	0,861	0,794	0,671-0,918	0,666
MD	0,689	0,50-0,875	0,03	0,635	0,46-0,81	0,01	0,617	0,453-0,782	0,06
MELD-Na	0,705	0,517-0,893	0,839	0,79	0,651-0,929	0,504	0,768	0,626-0,909	0,718
ABIC	0,81	0,674-0,947	0,823	0,829	0,715-0,943	0,707	0,819	0,71-0,927	0,787
GAHS	0,769	0,59-0,948	0,362	0,769	0,619-0,917	0,761	0,771	0,64-0,901	0,765
TP/INR	0,416	0,2-0,632	0,003	0,373	0,2-0,547	< 0,001	0,39	0,224-0,556	< 0,001

Comparación de los diferentes modelos con MELD ajustado por la corrección de Bonferroni.

ABIC: Age (edad), bilirrubina, INR, creatinina; AUC: área bajo la curva; GAHS: Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IL: índice de Lille; INR: cociente internacional normalizado; MD: Índice de Maddrey; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; MELD-Na: MELD modificado por sodio; TP: tiempo de protrombina.

los 3 IL fue elevada y comparable a los modelos tradicionales en la predicción de mortalidad, con un AUC de 0,818 para IL2, 0,794 para IL4 y 0,809 para IL7 ( $p=0,579$ ) (tabla 3).

El análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier, estratificadas por el punto de corte  $\geq 0,45$ , mostró diferencias significativas entre grupos de buen y mal pronóstico para los 3 índices. Los valores de *log-rank* fueron  $\chi^2 = 22,06$  para IL2,  $\chi^2 = 8,33$  para IL4 y  $\chi^2 = 9,51$  para IL7 ( $p < 0,01$ ) (fig. 1).

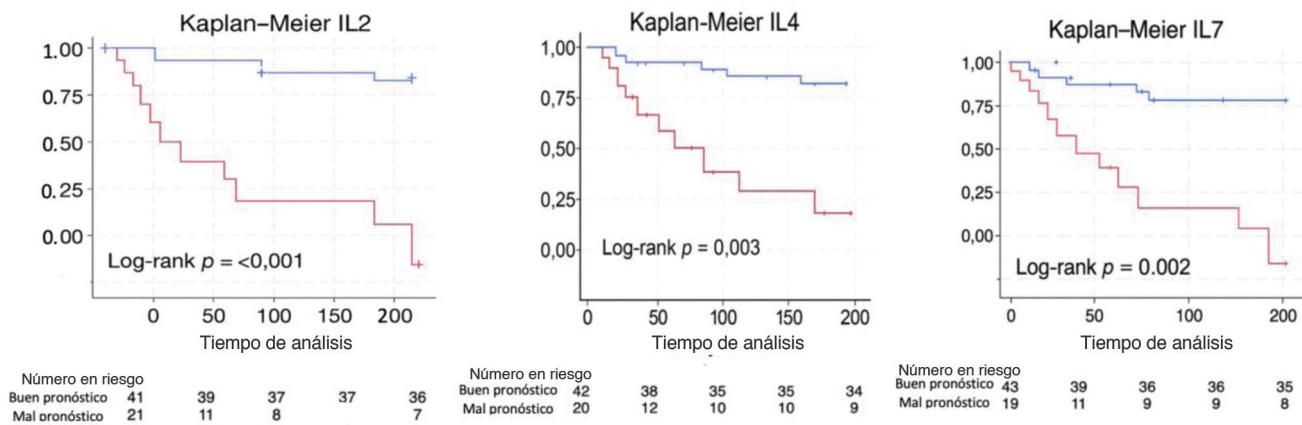
#### Análisis de IL2, IL4 e IL7 en la predicción de mortalidad a medio plazo (90 y 180 días)

Los 3 índices (IL2, IL4 e IL7) se asociaron de forma significativa con la mortalidad a medio plazo en los modelos univariados de Cox. Para IL2, el HR fue de 32,3 (IC 95%: 5,4-193,2) a los 90 días y 16,7 (IC 95%: 3,3-83,7) a los 180 días. Para IL4, el HR fue de 11,1 (IC 95%: 2,5-50,0) a 90 días

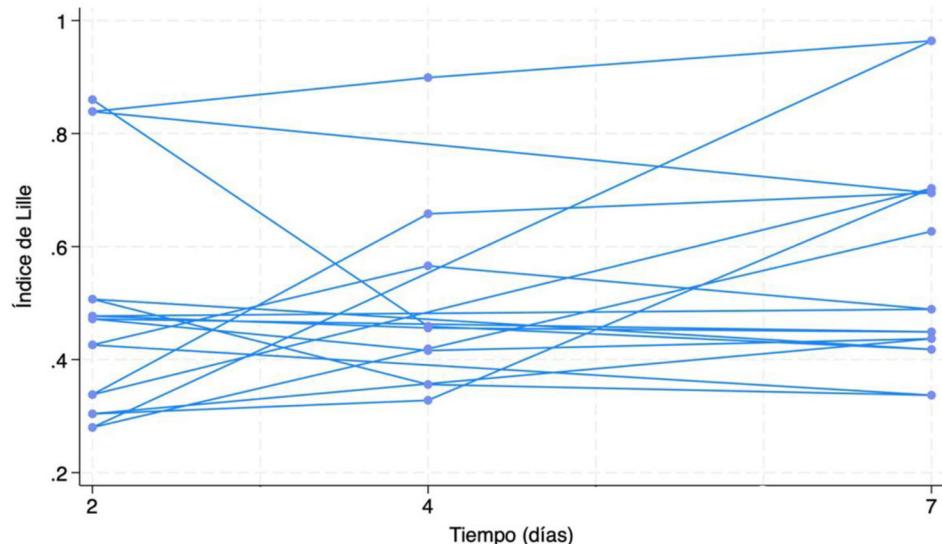
y de 7,0 (IC 95%: 1,8-27,7) a 180 días. Para IL7, el HR fue de 12,6 (IC 95%: 2,8-57,6) a 90 días y de 8,2 (IC 95%: 2,1-32,3) a 180 días (tabla 2). Los valores del AUC para la predicción de mortalidad fueron también comparables entre los 3 índices y similares a los modelos clásicos (tabla 3). La supervivencia estratificada según el punto de corte  $\geq 0,45$  mostró diferencias significativas entre grupos de buen y mal pronóstico para los 3 índices también en los análisis de Kaplan-Meier a medio plazo. A los 90 días, los valores de *log-rank* fueron  $\chi^2 = 16,74$  para IL2,  $\chi^2 = 7,29$  para IL4 y  $\chi^2 = 9,67$  para IL7 ( $p < 0,01$ ). A los 180 días, los valores fueron  $\chi^2 = 12,18$  para IL2,  $\chi^2 = 6,19$  para IL4 y  $\chi^2 = 8,34$  para IL7 ( $p < 0,05$ ) (fig. 1).

#### Comparación de IL2, IL4 e IL7 en la estratificación pronostica de la HA grave

Se calcularon los IL2 e IL4 en 60 de los 62 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre los valores



**Figura 1** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier según la clasificación en buen y mal pronóstico para los índices IL2, IL4 e IL7. Azul: pacientes con buen pronóstico ( $IL < 0,45$ ); Rojo: pacientes con mal pronóstico ( $IL \geq 0,45$ ); +: datos censurados.



**Figura 2** Evolución individual del índice de Lille (IL) en los días 2, 4 y 7, limitada a los pacientes cuya clasificación pronóstica difirió entre IL2 e IL7 y/o entre IL4 e IL7 (punto de corte 0,45). Cada línea representa a un paciente con cambio de categoría ( $< 0,45$  vs.  $\geq 0,45$ ) entre al menos 2 de los 3 momentos de evaluación.

medios de IL2 ( $0,352 \pm 0,247$ ) e IL7 ( $0,337 \pm 0,294$ ;  $p = 0,749$ ) ni entre IL4 ( $0,337 \pm 0,28$ ) e IL7 ( $0,337 \pm 0,286$ ;  $p = 0,996$ ). De manera similar, la proporción de pacientes clasificados con mal pronóstico ( $IL \geq 0,45$ ) fue comparable entre IL2 e IL7 (68,33 vs. 70,97%;  $p = 0,752$ ) y entre IL4 e IL7 (73,33 vs. 70,97%;  $p = 0,771$ ). El análisis de concordancia mostró una alta reproducibilidad entre los 3 índices. El CCI para mediciones individuales fue de 0,977 (IC 95%: 0,795-0,998) entre IL2 e IL7, y de 0,980 (IC 95%: 0,718-0,999) entre IL4 e IL7. Al considerar el promedio de las mediciones, los valores de ICC fueron de 0,989 (IC 95%: 0,886-0,999) y 0,990 (IC 95%: 0,836-0,999), respectivamente lo que refleja una mínima variabilidad en las determinaciones. El coeficiente kappa indicó una concordancia moderada entre IL2 e IL7 (0,648; IC 95%: 0,519-0,777; 85% de acuerdo) y alta entre IL4 e IL7 (0,836; IC 95%: 0,800-0,906; 93,33% de acuerdo). La concordancia entre IL2 e IL7 en la clasificación pronóstica fue del 82,3% (51/62 pacientes), con resultados discrepan-

tes en 11 pacientes (17,7%): 5 (8,1%) fueron considerados de buen pronóstico por IL2, pero de mal pronóstico por IL7, y 4 (6,5%) mostraron el patrón inverso, es decir, mal pronóstico por IL2 y buen pronóstico por IL7. En el caso del IL4, la concordancia con IL7 fue del 90,3% (56/62 pacientes), con 6 pacientes (9,7%) reclasificados: un paciente (1,6%) fue clasificado de buen pronóstico por IL4 y mal pronóstico por IL7, mientras que 3 pacientes (4,8%) fueron considerados de mal pronóstico por IL4 y buen pronóstico por IL7 (fig. 2).

## Discusión

La HAG es una enfermedad hepática asociada a un consumo excesivo de alcohol, caracterizada por una alta mortalidad y morbilidad<sup>1-4</sup>. Hasta la fecha, los corticoides son el único tratamiento médico que ha demostrado disminuir la mortalidad a corto plazo en estos pacientes<sup>11-14</sup>. Sin embargo,

su eficacia está limitada a un subgrupo de pacientes y su uso prolongado conlleva riesgo de infecciones y otras complicaciones<sup>29,30</sup>. Por ello, las guías clínicas establecen la suspensión de los corticoides al séptimo día si el IL7 es  $\geq 0,45$ , umbral que identifica a los pacientes con mal pronóstico a pesar del tratamiento<sup>15-18</sup>. Nuestro estudio, que ha evaluado por primera vez el valor pronóstico del índice de Lille a al segundo día de tratamiento (IL2), sugiere que el cálculo tan temprano del IL como a las 48 h del inicio de corticoides, podría ser comparable al IL7 en predecir mortalidad a corto plazo (28 días) en pacientes con HAG. De igual forma, nuestros resultados sugieren una buena capacidad del IL4 de predecir mortalidad a 28 días, lo que coincide con estudios previos que validaron el IL4 < 0,45 como predictor de respuesta a corticoides y mortalidad, equiparable al IL7<sup>19,20</sup>. En nuestro estudio, observamos una elevada concordancia entre IL2 e IL7 (82,3%) y entre IL4 e IL7 (90,3%) para clasificar a los pacientes en buen o mal pronóstico, con una proporción reducida de pacientes reclasificados. Asimismo, IL2 e IL4 mostraron una capacidad predictiva comparable a la de IL7, también en la predicción de mortalidad a 90 y 180 días, lo que sugiere una posible utilidad de estos índices más allá del corto plazo.

Por otro lado, el análisis de supervivencia demostró diferencias significativas en el pronóstico al clasificar a los pacientes por cualquiera de los 3 índices utilizados (IL2, IL4 o IL7). A diferencia de los modelos estáticos empleados en la priorización de los pacientes en lista de TH como MELD o MELD-Na, el IL2 incorpora la dinámica de la bilirrubina tras el inicio del tratamiento. Es posible que el empleo de índices pronósticos dinámicos como el IL2 pueda constituir una herramienta pronóstica más que ayudaría en la identificación más precisa y en la toma de decisiones terapéuticas como priorizar la evaluación para TH en casos seleccionados<sup>25-28</sup>.

Nuestro trabajo presenta limitaciones ya que se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico y con un número relativamente reducido de pacientes. Es importante además considerar que el empleo del IL2 como herramienta pronóstica precoz puede estar artefactado por la inclusión de los pacientes con descenso espontáneo y rápido de la bilirrubina (*fast fallers*), que presentan una evolución favorable sin necesidad de tratamiento con corticoides<sup>21</sup>. En estos casos, un valor bajo de IL2 no reflejaría una verdadera respuesta al tratamiento, sino la historia natural de la enfermedad, lo que podría inducir a errores en la interpretación del índice. Una limitación adicional del estudio es la falta de información sobre la abstinencia posterior al ingreso, un factor pronóstico relevante en la evolución de la HAG<sup>31</sup>. Para generalizar el empleo del IL2 en la práctica clínica, es necesario confirmar estos resultados en una cohorte más amplia de pacientes, preferiblemente en un estudio multicéntrico.

En conclusión, nuestros hallazgos indican que el cálculo de IL2 podría representar una herramienta válida y precoz para la estratificación pronóstica de pacientes con HAG. Esta estrategia facilitaría la interrupción temprana del tratamiento con corticoides en aquellos pacientes con mal pronóstico, reduciendo así el riesgo complicaciones, y podría ayudar en la identificación temprana de potenciales candidatos a estrategias terapéuticas alternativas, como el TH en aquellos en los que la HAG representa la primera

manifestación de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol<sup>25-28</sup>.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Consideraciones éticas

Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica N.º CElm: 23/127.

## Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med.* 2022;387:2436-48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2207599>.
2. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol.* 2019;54:408-16, <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agz036>.
3. Chaudry H, Sohal A, Iqbal H, Roystman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol.* 2023;29:2551-70, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i17.2551>.
4. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1986;6:221-32, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1040605>.
5. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:398-417, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.044>.
6. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150:785-90, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.042>.
7. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75:193-9.
8. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvooy 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, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.050781>.
9. 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, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20503>.
10. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel 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, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02104.x>.
11. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: Meta-

- analysis of individual patient data. *Gut.* 2011;60:255–60, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.224097>.
12. 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, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-110-9-685>.
  13. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SSJ, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo-a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology.* 2018;155:458–68, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.011>, e8.
  14. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372:1619–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412278>.
  15. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz 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, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21607>.
  16. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;71:306–33, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30866>.
  17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69:154–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
  18. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albilllos A, et al. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH [Article in English, Spanish]. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42:657–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.006>.
  19. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, Chavez-Araujo R, Prado V, de Lourdes Candolo-Martinelli A, et al. A Day-4 Lille Model Predicts Response to Corticosteroids and Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:306–15, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.539>. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2017;112:666. doi: 10.1038/ajg.2017.76.
  20. Foncea CG, Sporea I, Lupoşor R, Moga TV, Bende F, Şirli R, et al. Day-4 Lille Score Is a Good Prognostic Factor and Early Predictor in Assessing Therapy Response in Patients with Liver Cirrhosis and Severe Alcoholic Hepatitis. *J Clin Med.* 2021;10:2338, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112338>.
  21. Parker R, Cabezas J, Altamirano J, Arab JP, Ventura-Cots M, Sinha A, et al. Trajectory of Serum Bilirubin Predicts Spontaneous Recovery in a Real-World Cohort of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:e289–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.042>.
  22. Tarli C, Mannucci S, Vecchione M, Antonelli M, Sestito L, Mancarella FA, et al. Prothrombin time predicts steroid response in severe alcohol-related hepatitis. *Liver Int.* 2024;44:823–30, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.15835>.
  23. Forrest EH, Storey N, Sinha R, Atkinson SR, Vergis N, Richardson P, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to corticosteroids and is associated with infection and renal dysfunction in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:442–53, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15335>.
  24. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Arnold J, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol.* 2021;75:1026–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.019>.
  25. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Saleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011;365:1790–800, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105703>.
  26. Lee BP, Vittinghoff E, Dodge JL, Cullaro G, Terrault NA. National Trends and Long-term Outcomes of Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease in the United States [published correction appears in *JAMA Intern Med.* *JAMA Intern Med.* 2019;179:340–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.6536>. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2019;179:1739. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5981.
  27. Marot A, Dubois M, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0190823, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190823>.
  28. Colmenero J, Pose E, López-Peláez H. Early liver transplantation in severe alcohol-associated hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2024;116:661–3, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2024.10881/2024>.
  29. Vergis N, Atkinson SR, Knapp S, Maurice J, Allison M, Austin A, et al. In Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Prednisolone Increases Susceptibility to Infection and Infection-Related Mortality, and Is Associated With High Circulating Levels of Bacterial DNA. *Gastroenterology.* 2017;152:1068–77, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.019>, e4.
  30. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: Early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009;137:541–8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.062>.
  31. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:584–95, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12427>.