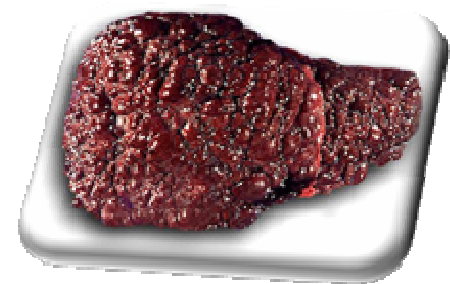


Hepatología 2008

Modelos predictivos de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática Propuesta de un nuevo modelo



Instituto de Gastroenterología
Habana, Cuba



PRONÓSTICO

- Posibles resultados de una enfermedad y la frecuencia con que se puedan producir

MODELO PRONÓSTICO

- Combinación de factores pronósticos para mejorar la predicción.

HEPATOLOGIA Útil para decidir conductas tales como el trasplante hepático.

Modelo Child-Pugh

Puntos	1	2	3
Encefalopatía	Ausente	Mínima	Avanzada
Ascitis	Ausente	Controlada	Refractaria
Bilirrubina(mmol/L)	<34	34-51	>51
Albumina (g/L)	>51	28-35	< 28
Protrombina(seg)	<4	4-6	>6

Eficacia pronóstica

Factor pronóstico más asociado a la mortalidad en todos los estudios

Curva ROC 3 meses **0.67-0.84**

Desventajas

- Selección empírica de sus componentes
- Uso arbitrario de los puntos de corte para las variables cuantitativas ('the ceiling effect')
- Misma importancia a cada variable dentro del modelo
- Puntos de corte imprecisos para variables cualitativas
- Exclusión de importantes factores pronósticos (**Creatinina y sangramiento digestivo**)

Modelo MELD

$$\text{MELD} = R = 0,957 \times \log e (\text{creatinina mg/dl}) + 0,38 \times \log e (\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,120 \times \log e (\text{INR}) + 0,643 \times 10$$

VENTAJAS

Diseño basado en análisis de regresión de Cox

Variables objetivas

Continuo

Validado en numerosas muestras (trasplante hepático, TIPS, cirrosis y hepatitis alcohólica, sangramiento variceal, peritonitis bacteriana espontanea , síndrome hepatorenal)

Eficacia pronóstica

**Curva ROC 3 meses
0.70-0.87**

Impacto en lista de trasplante hepático

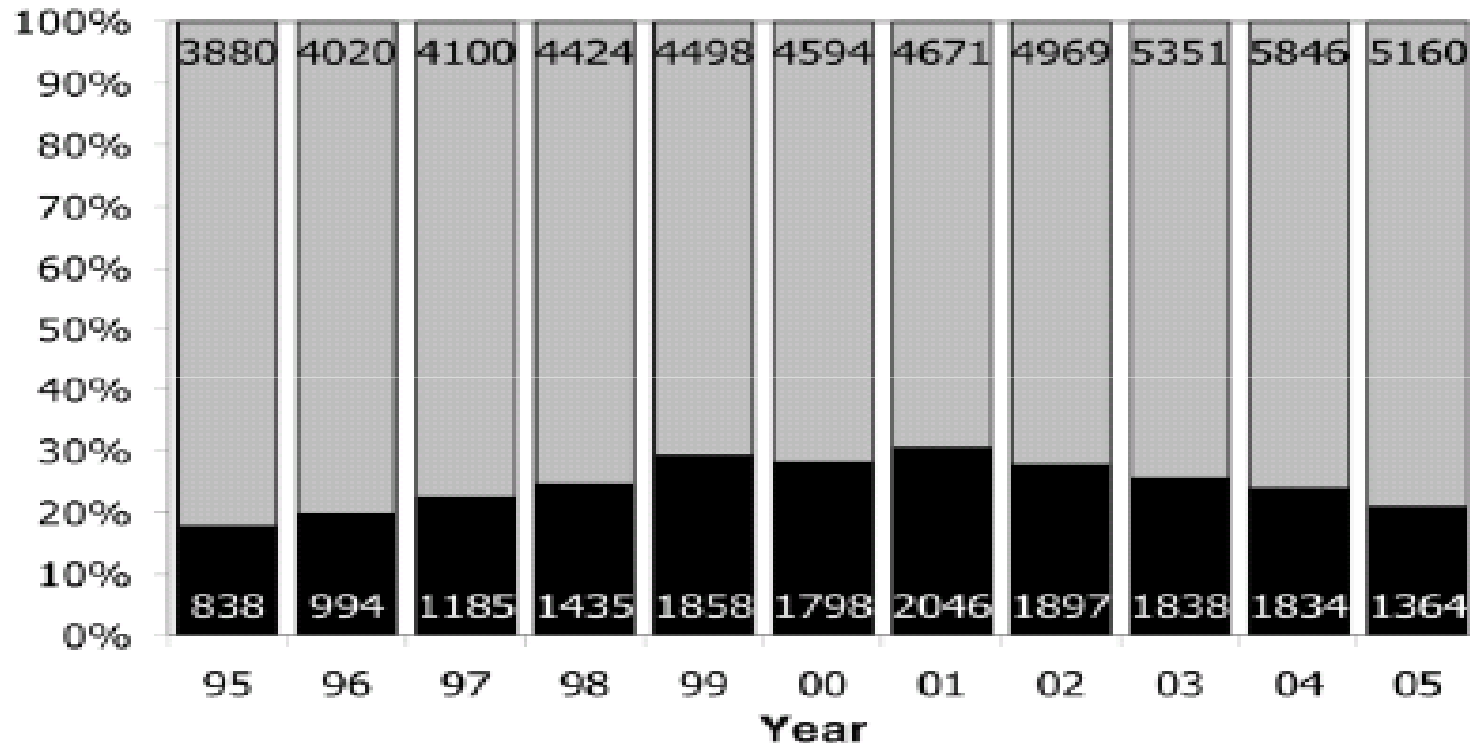


Fig. 1. The number and ratio of LTx (liver transplant) candidates removed from the waiting list due to transplantation (gray) and death (black) in the United States.

Desventajas

MELD

Creatinina

Deshidratación
Hemorragia
Uso de diuréticos
Método Jaffe cinetico

Bilirrubina

Valores mayores de 100
/mmol (5.85mg/dl)afectan
medición creatinina

INR Tiempo de
protrombina

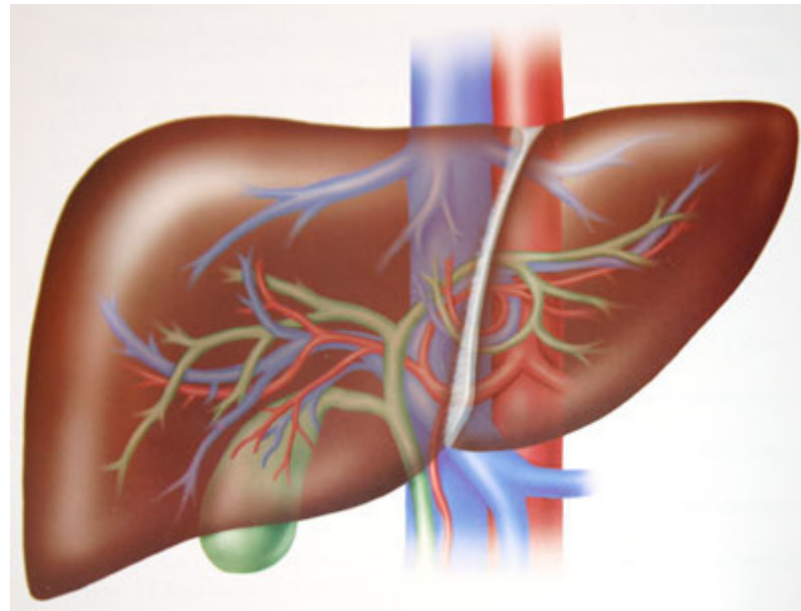
Variabilidad
interlaboratorio

Cirrosis con complicaciones
Encefalopatía hepática
refractaria a tto
Ascitis sin control medico

MELD

Modificaciones	Utilidad
MELD y Na	Hiponatremia, ascitis persistente identifican pacientes con puntuación de MELD baja <21 y riesgo de muerte
MELD-XI (excluding INR) Bilirrubina Creatinina	Pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes Curva ROC 0.83
Delta MELD	Resultados favorables en análisis univariado en mortalidad temprana No predictor de mortalidad en modelo multivariado

Aplicación de un nuevo modelo pronóstico de supervivencia para pacientes con cirrosis hepática



DISEÑO Y ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

Cohorte Longitudinal Prospectivo

Pacientes con
cirrosis hepática
mayores de 18 años

Evaluación 4, 12, 24, 52 y 104 semanas
Mortalidad y complicaciones (2 Grupos)

CLINICAS

Etiología de CH
Ascitis
Sangramiento digestivo
alto(várices o gastropatía)
PBE
Encefalopatía hepática

BIOQUIMICAS

HB
ASAT
ALAT
BT
ALBUMINA
COLESTEROL
TP INR
TPT
GLUCOSA
CREATININA
FOSFATASA ALCALINA
LEUCOCITOS
CONTEO DE PLAQUETAS

- Curva de Kaplan Meier
- Curva bajo el area de ROC
- Análisis univariado . Multivariado a utilizar : Regresión de Cox

Flujo de participantes en el estudio

Pacientes evaluados
n= 195

Pacientes incluidos
n=185

No cumplieron criterios de inclusión (n=10)
Negativa participar :6
Lista de espera trasplante hepático : 4

Completaron 4 semanas : 185
Completaron 12 semanas :183
Completaron 52 semanas: 176
Completaron 104 semanas: 169

Pacientes con seguimiento completo (104 semanas): n =169
Pacientes perdidos (n=16)
No asistencia a consulta : 10
Recogida de datos insuficiente: 6

Pacientes con Complicaciones : n=78

Pacientes sin Complicaciones : n=91

Fallecidos n=26
4 semanas : 8
12 semanas : 2
52 semanas: 13
104 semanas: 3

Analizados : n=78

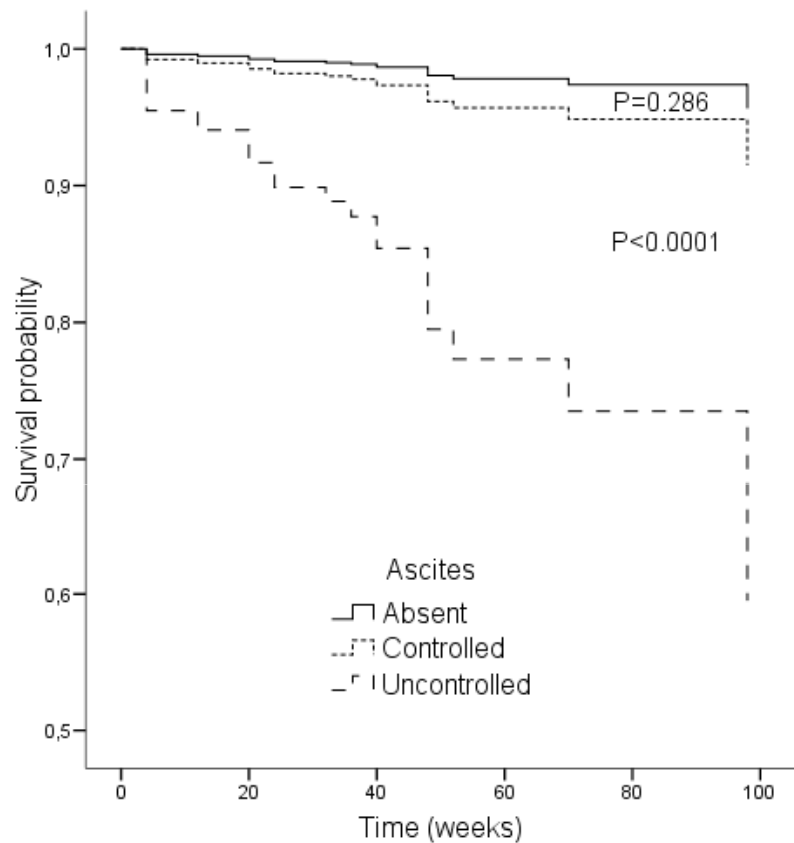
Analizados : n=91

. Asociación de las características básicas con la mortalidad en 167 pacientes cirróticos. Resultados del análisis univariado. .

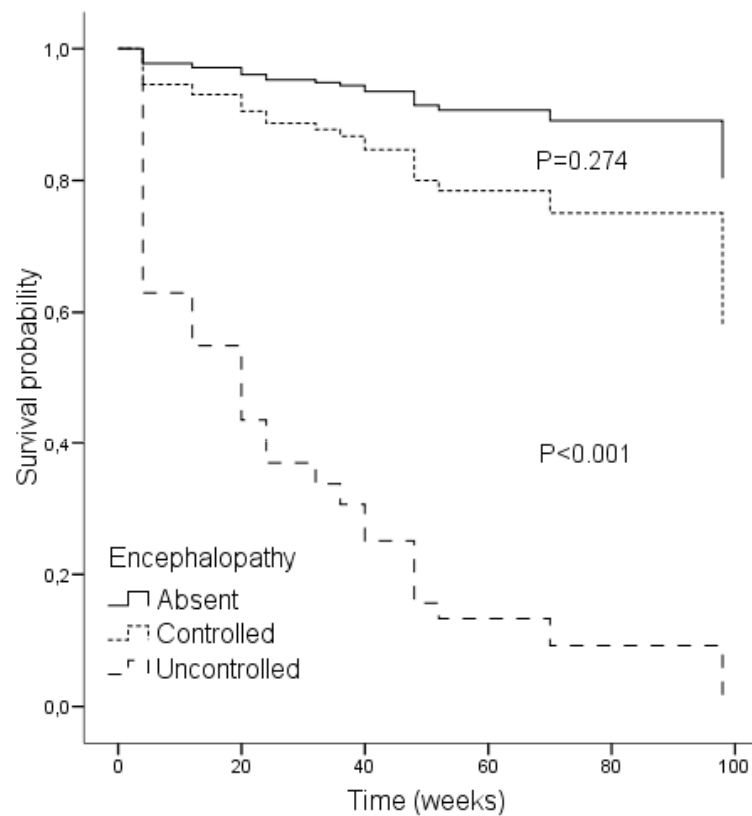
Variables	P	Hazard Ratio	95% CI for Hazard Ratio
Bilirubin (mmol/l) (\log_e value)	<0.001	3.89	2.12-6.14
Creatinine (mmol/l) (\log_e value)	<0.001	3.76	2.02-5.93
Ascites	<0.001	3.79	2.16-6.03
Encephalopathy	<0.001	4.50	2.90-6.50
Bleeding esophageal varices	<0.001	4.78	3.11-7.11

Curvas Kaplan-Meier Estimación de sobrevida .Variables clínicas

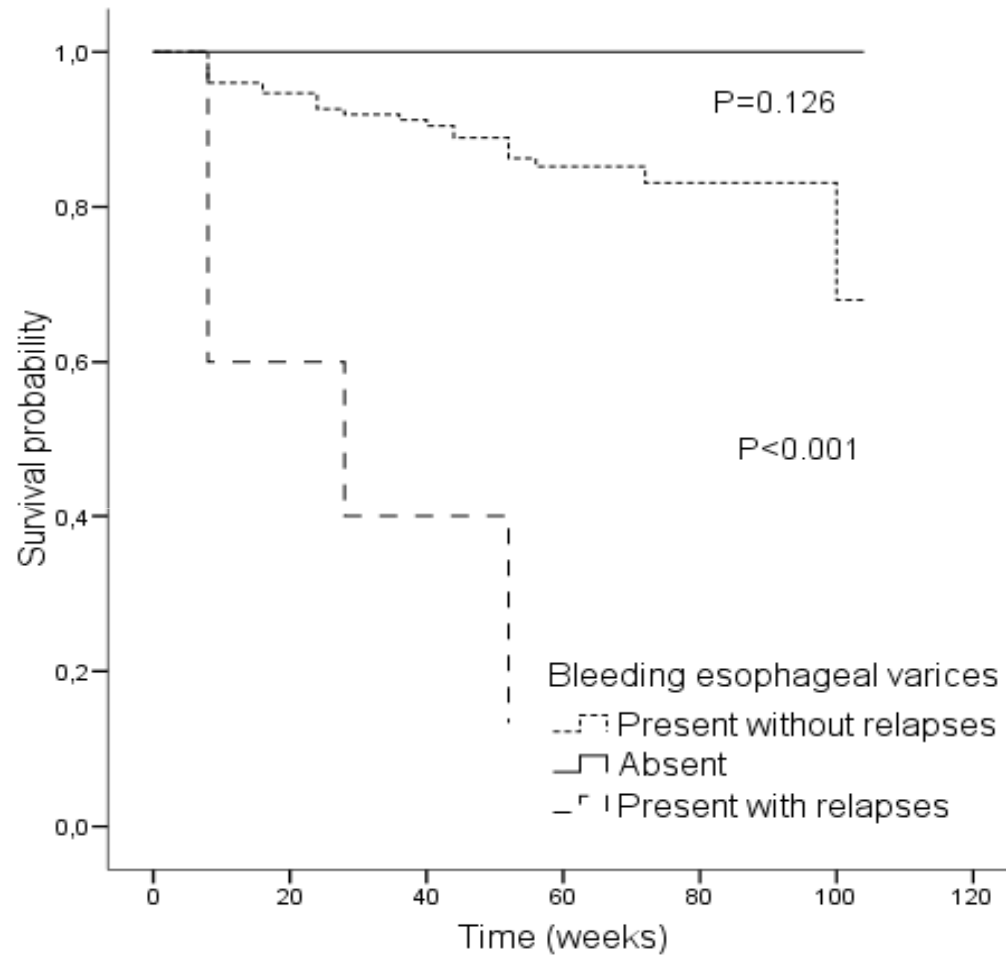
Ascitis



Encefalopatía hepática



Sangramiento digestivo



Modelo BioCliM Bioquimico (bilirrubina y creatinina) y Clinico (ascitis, encefalopatía ,sangramiento por varices esofagicas)

Variables	Coefficiente regresión	P	Riesgo relativo	95%IC para riesgo relativo	
Creatinina	1.360	0.006	3.92	1.50	10.4
Bilirubina	0.346	0.421	1.41	0.60	3.28
Ascites	2.305	0.000	10	3.64	27.6
Encefalopatía	0.903	0.075	2.46	0.912	6.67
Sangramiento variceal	1.199	0.046	3.31	1.02	10.7

$$R = (1.360 * \text{Creatinina} + 0.346 * \text{Bilirrubina} + 2.305 * \text{Ascitis} + 1.199 * \text{sangramiento digestivo} + 0.903 * \text{encefalopatía})$$

Ascitis 0 para ascitis ausente y con control medico 1 para ascitis sin control medico

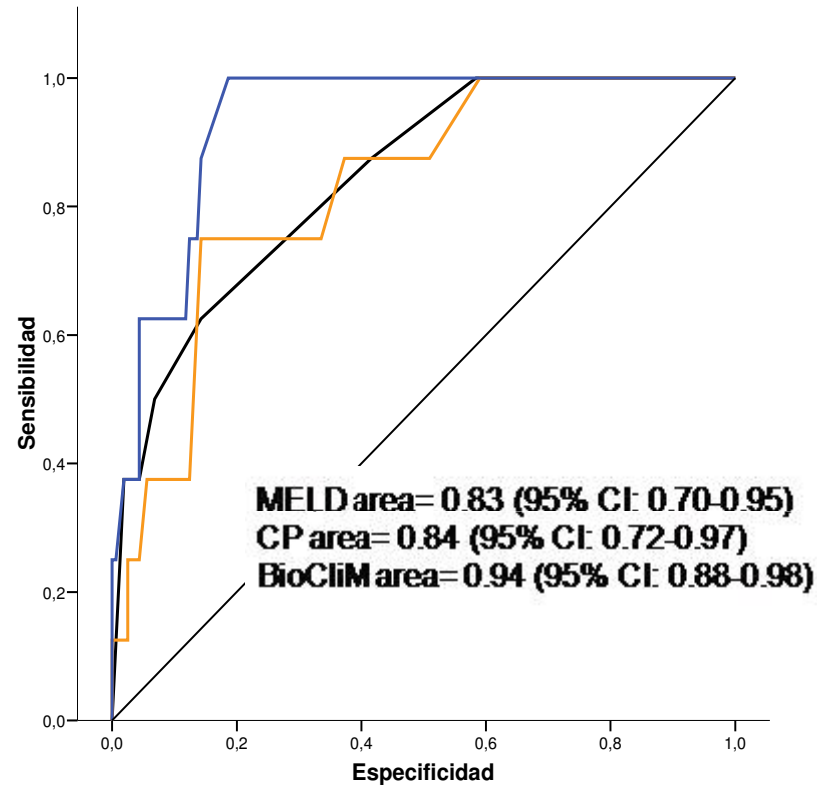
Sangramiento digestivo alto 0 para ausencia de sangramiento o presencia de este sin recidivas
1 para presencia de sangramiento con recidivas.

Encefalopatía hepática 0 para encefalopatía hepática ausente o con control medico
1 para encefalopatía sin control medico.

Comparación de las curvas ROC de los diferentes modelos con variables clínicas y bioquímicas . Supervivencia 4, 12-, 24-, 52- y 104 semanas

Supervivencia (Semanas)	Modelos predictivos	Curva ROC	95% IC
4	Bilirubin + creatinine	0.82	0.65-0.97
	Ascites + HE + BEV	0.82	0.65-0.96
	BioCliM*	0.94	0.88-0.98
12	Bilirubin + creatinine	0.84	0.70-0.98
	Ascites + HE + BEV	0.84	0.70-0.99
	BioCliM	0.94	0.89-0.99
24	Bilirubin + creatinine	0.82	0.71-0.92
	Ascites + HE + BEV	0.85	0.74-0.97
	BioCliM	0.91	0.84-0.99
52	Bilirubin + creatinine	0.83	0.73-0.93
	Ascites + HE + BEV	0.87	0.77-0.98
	BioCliM	0.91	0.82-0.99
104	Bilirubin + creatinine	0.82	0.72-0.91
	Ascites + HE + BEV	0.87	0.77-0.97
	BioCliM	0.91	0.83-0.99

4 semanas



12 semanas

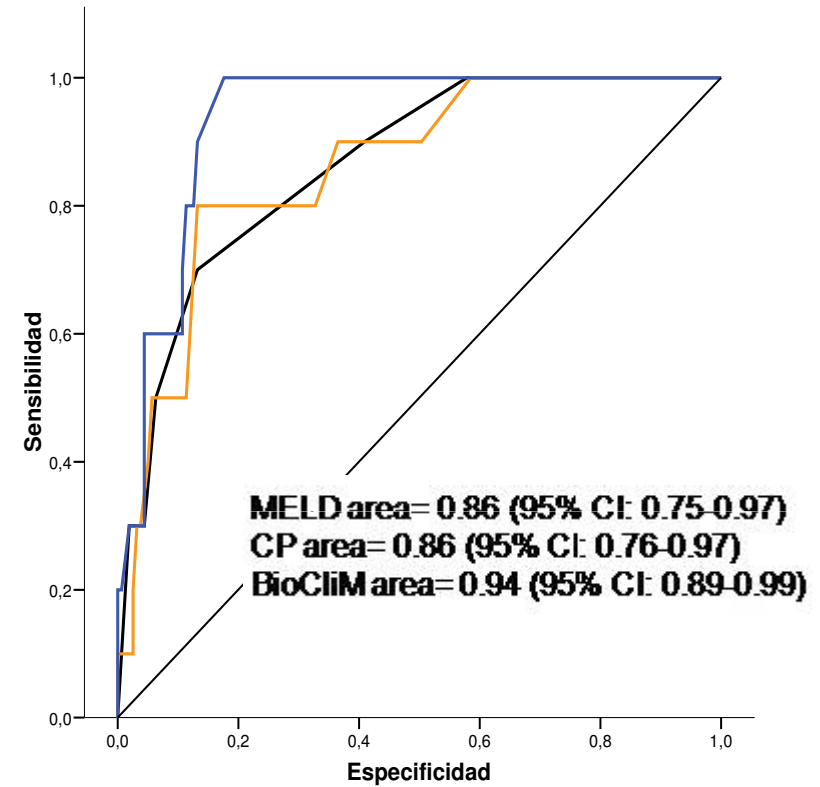
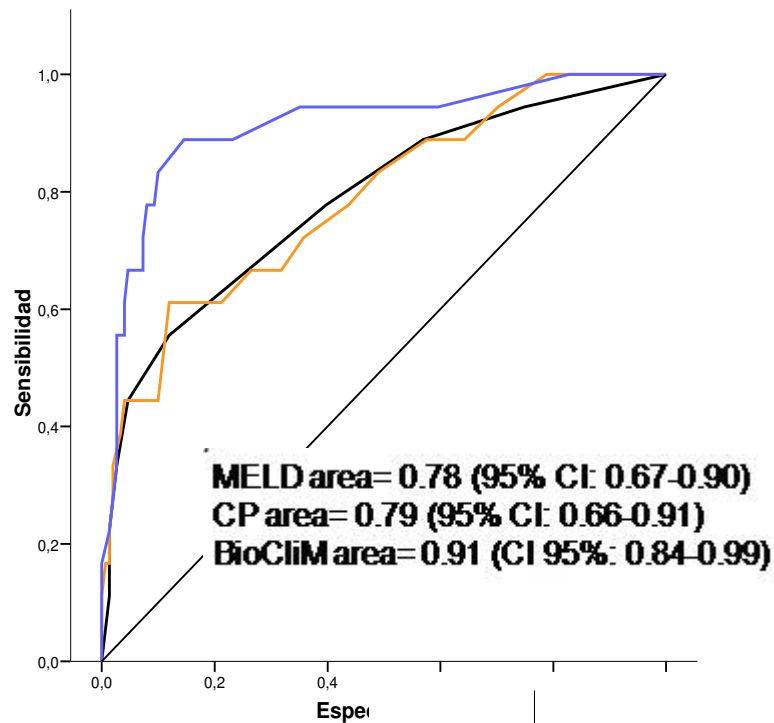


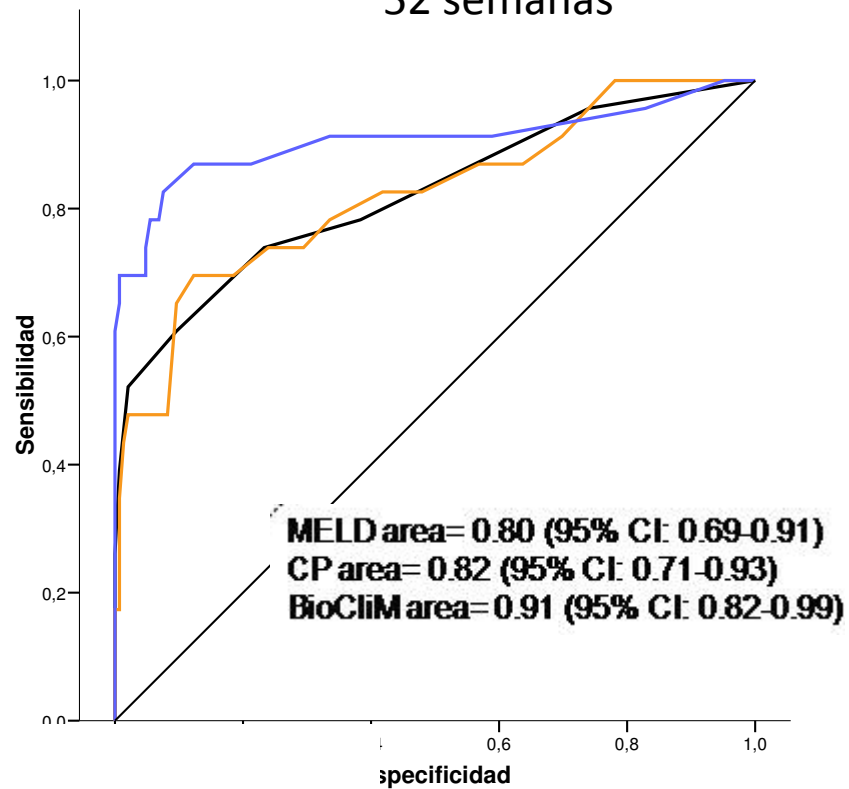
Figura 2. Comparación de las curvas bajo el área de ROC de los índices Child-Pugh, MELD y BioClim.

- Índice MELD
- Índice Child-Pugh
- Índice BioClim
- Línea de referencia

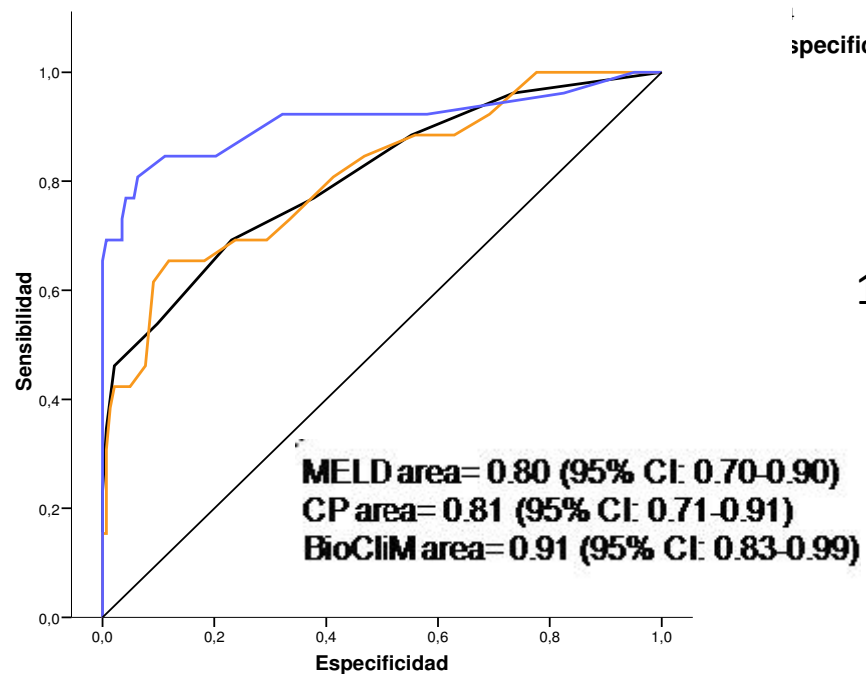
24 semanas



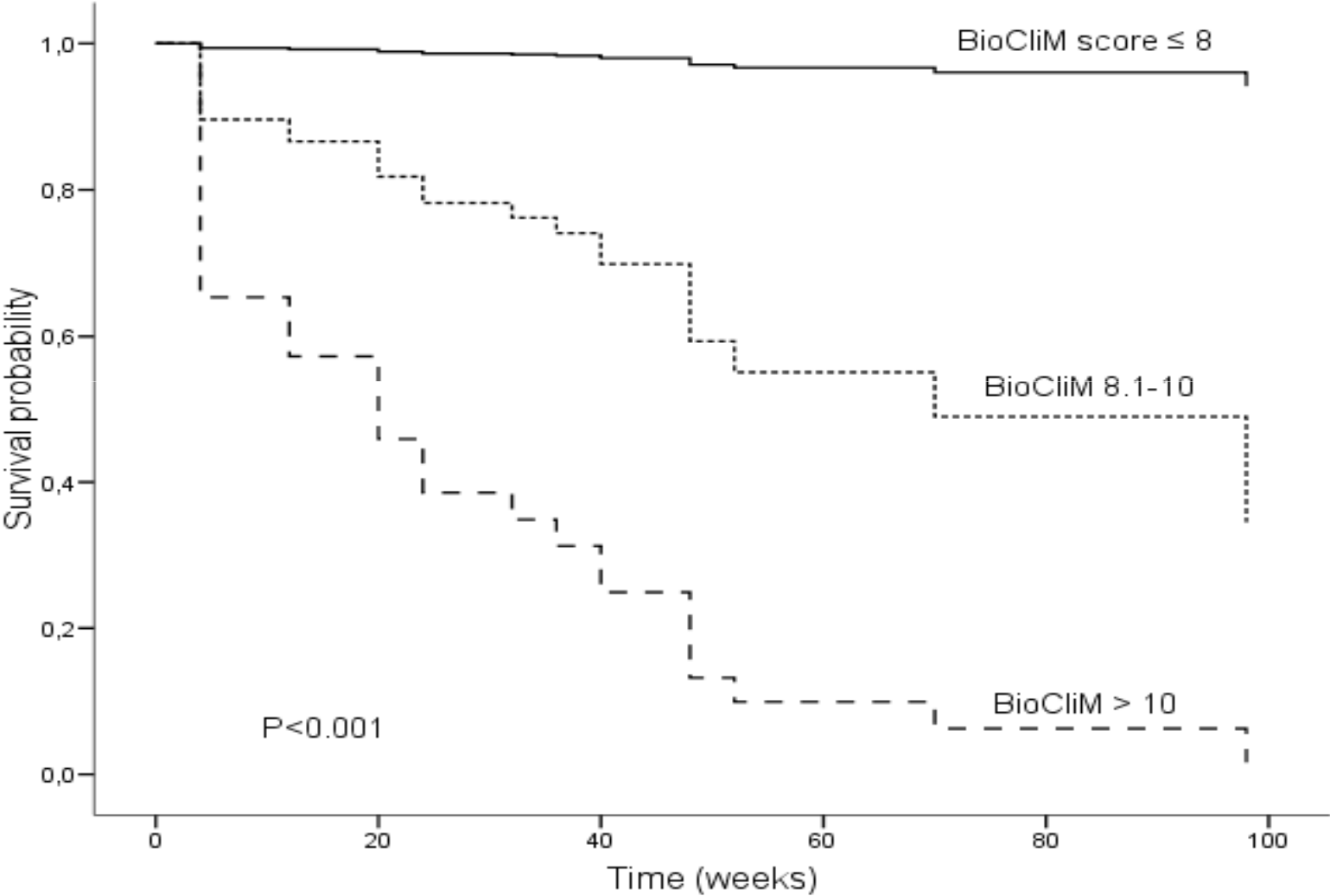
52 semanas



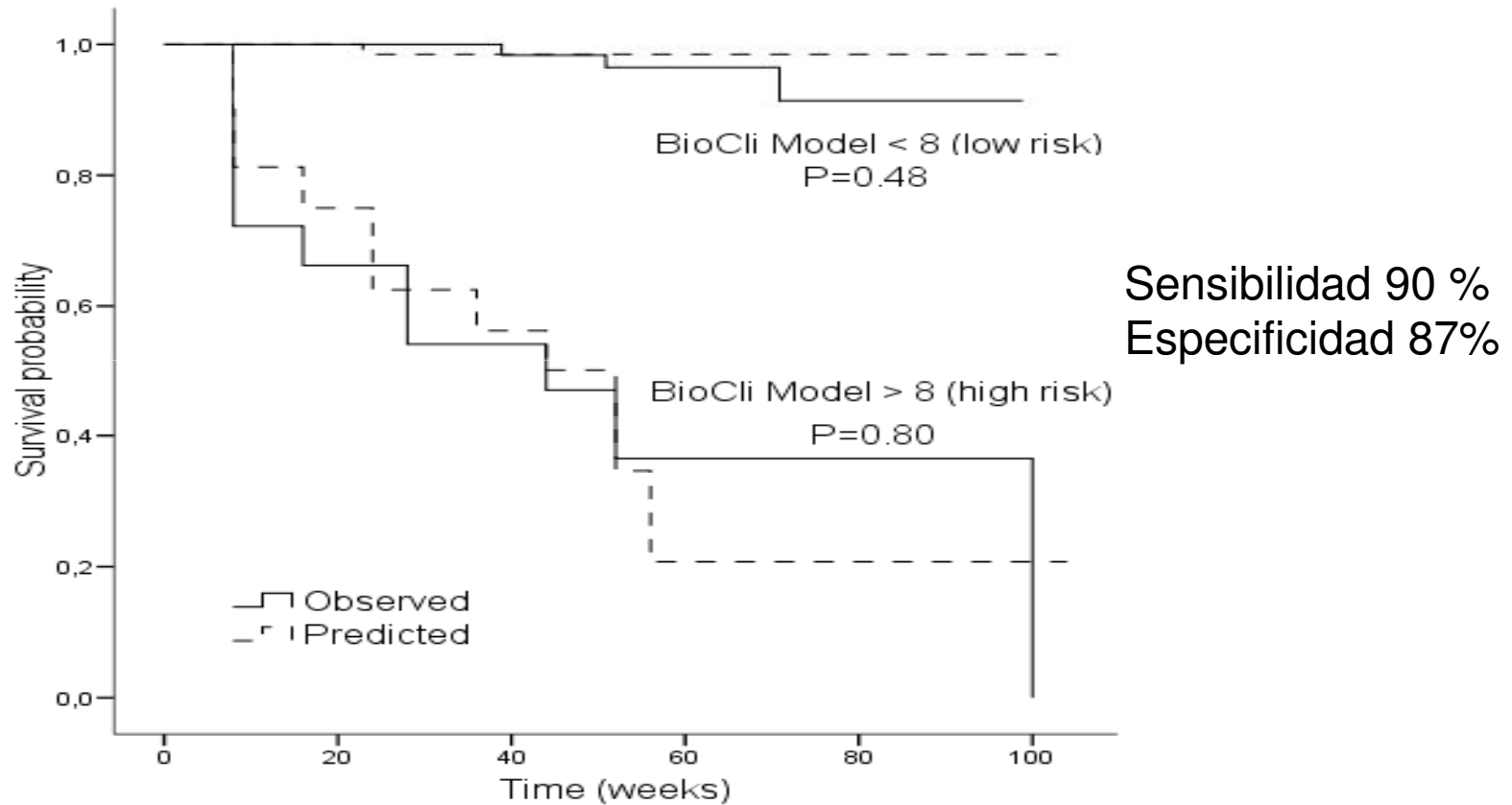
104 semanas



Curva de estimación de sobrevida Kaplan-Meier para el índice BioCliM. 104 semanas.



Validacion externa Curvas supervivencia esperadas y observadas para 104 semanas . Sobrevida de 84 pacientes independientes estratificados segun riesgo (bajo riesgo < 8 ,alto riesgo > 8).



DESVENTAJAS

1. Pequeño tamaño de las muestra.
2. Pobre variación geográfica.
3. Variables objetivas –subjetivas.
4. Necesidad de computación.
5. Validación mas amplia.



BioClimScore

Parámetros de BioClimScore

Creatinina (mmol/L)

Bilirrubina (mmol/L)

Ascitis

- No Ascitis o Ascitis con buen control médico
- Ascitis sin control médico

Encefalopatía Hepática

- No Encefalopatía o Encefalopatía controlada
- Encefalopatía sin control médico

Sangramiento Digestivo

- Ausente o presente sin recidiva
- Presente con recidiva

Score: 10,9

Sobrevida: 52,9%

Nuevo

Cerrar

RESUMEN

- Los modelos predictivos son herramientas útiles pero el curso de la cirrosis es un proceso muy variable entre los pacientes influenciado por el estadio y la terapéutica.
- Aplicación dinámica de estos modelos en diferentes escenarios.
- El modelo pronóstico diseñado fue superior al modelo Child-Pugh y al modelo MELD en la predicción de la mortalidad a las 4, 12, 24, 52 y 104 semanas.

Muchas Gracias