

# El modelo de Lille en la hepatitis alcohólica: ¿posibilidad de individualizar tratamientos?

MARLENE DOMÍNGUEZ Y RAMON BATALLER

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España.



Roger Ballbrera

### Puntos clave

- El modelo de Lille es un excelente índice predictor de mortalidad a 6 meses en pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con corticoides.
- El modelo de Lille permite identificar la respuesta al tratamiento con corticoides a los 7 días de tratamiento en pacientes con hepatitis alcohólica grave.
- Este modelo incluye 6 parámetros simples: edad, albúmina inicial, insuficiencia renal, bilirrubina inicial, tiempo de protrombina inicial y la diferencia de la bilirrubina al séptimo día de tratamiento corticoideo.
- Se requieren estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que confirmen qué pacientes no respondedores a los corticoides, definidos por un índice de Lille  $> 0,45$ , se beneficiarían de la suspensión del tratamiento corticoideo.

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.

## Resumen

**Introducción:** La hepatitis alcohólica (HA) está asociada en su forma grave con una elevada mortalidad a corto plazo. Tradicionalmente, se ha utilizado la función discriminante (FD) de Maddrey para evaluar la gravedad de la HA. En pacientes con una FD de Maddrey  $\geq 32$  se han utilizado ampliamente los corticoides, pero sus efectos beneficiosos son controvertidos. El objetivo del estudio fue generar un nuevo modelo pronóstico que permita identificar de manera temprana a los pacientes no respondedores al tratamiento con corticoides para utilizar una alternativa terapéutica.

**Metodología y resultados:** Se incluyó prospectivamente a 295 pacientes con criterios clínicos, analíticos e histológicos de HA grave (según una FD de Maddrey  $\geq 32$ ) tratados con corticoides en la cohorte exploratoria y a 118 pacientes en la cohorte de validación. Mediante un análisis de regresión logística se evaluaron variables clínicas y bioquímicas, obteni-

das tanto en el momento del ingreso como durante el tratamiento. La supervivencia a los 6 meses fue del 65,4%. En el análisis multivariable se identificaron 6 variables predictoras de mortalidad a los 6 meses (edad, insuficiencia renal, albúmina, tiempo de protrombina, bilirrubina en el momento del ingreso y el cambio de la bilirrubina al séptimo día). Se utilizaron estas variables para construir el modelo de Lille, el cual fluctuó entre 0 y 1. El área bajo la curva (ABC) para el modelo de Lille fue  $0,89 \pm 0,02$ , y fue significativamente mayor que el índice de Child-Pugh ( $0,62 \pm 0,04$ ;  $p < 0,00001$ ) y la FD de Maddrey ( $0,66 \pm 0,04$ ;  $p < 0,00001$ ). En la cohorte de validación, el modelo de Lille también tuvo un ABC de  $0,85 \pm 0,04$ , y fue significativamente mayor que otros índices (MELD:  $0,72 \pm 0,05$ ;  $p = 0,01$  y Glasgow:  $0,67 \pm 0,05$ ;  $p = 0,0008$ ). Los pacientes con un modelo de Lille  $\geq 0,45$  mostraron una marcada disminución de la supervivencia a los 6 meses en comparación con los que tenían un índice  $< 0,45$  ( $25 \pm 3,8\%$  frente a  $85 \pm 2,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ). La sensibilidad y la especificidad de este valor de corte fueron altas (el 81 y el 76%, respectivamente), lo que permitió identificar el 75% de las muertes observadas.

**Conclusión:** Este nuevo modelo predictivo de supervivencia a los 6 meses permite identificar de manera temprana a los pacientes con HA grave que no responden al tratamiento con corticoides después de 7 días de tratamiento.

## Comentario

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) constituye la segunda causa de trasplante hepático en Estados Unidos y Europa. La hepatitis alcohólica (HA) forma parte del espectro de esta enfermedad y está asociada en su forma grave con una mortalidad que oscila entre el 30 y el 50%. Histológicamente se caracteriza por la presencia de esteatosis, daño hepatocelular, infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares y fibrosis pericelular<sup>1</sup>.

El pronóstico de estos pacientes se ha evaluado tradicionalmente mediante la FD de Maddrey, que identifica formas graves y no graves, usando un valor de corte de 32. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios que demuestran que otros índices, como el MELD y el Glasgow, tienen una mejor capacidad pronóstica que la FD de Maddrey<sup>2</sup>.

En relación con el tratamiento de la HA, se ha demostrado que la abstinencia alcohólica y el soporte nutricional mejoran la supervivencia de estos pacientes<sup>2</sup>. Habitualmente, el tratamiento de la HA grave (FD de Maddrey  $\geq 32$ ) incluye corticoides y antioxidantes, pero éstos no son completamente efectivos, ya que hay discrepancias en los resultados obtenidos de estudios clínicos aleatorizados y, además, los metaanálisis han generado resultados controvertidos<sup>3,4</sup>. Por tanto, hay una clara necesidad de generar nuevos modelos predictivos de mortalidad que permitan identificar correctamente a los pacientes con mal pronóstico que se beneficien de tratamiento farmacológico.

Mathurin et al<sup>5</sup> comunicaron en 2003 que los pacientes con HA grave (FD de Maddrey  $\geq 32$ ) tratados con corticoides que tenían una disminución de las concentraciones séricas de bili-

rrubina al séptimo día de tratamiento presentaban una supervivencia significativamente mayor que los pacientes sin mejoría en los valores de bilirrubina al séptimo día (el 82,8 frente al 23%;  $p < 0,0001$ , respectivamente). Los autores concluyeron que los pacientes con un cambio temprano en las concentraciones de bilirrubina a los 7 días de tratamiento eran respondedores a éste y que, por el contrario, los pacientes sin esta respuesta eran no respondedores a los corticoides. Probablemente, estos últimos no se beneficiarían de continuar el tratamiento durante más tiempo.

Este mismo grupo ha generado el modelo de Lille, que es un modelo predictivo de supervivencia en pacientes con HA grave (FD de Maddrey  $\geq 32$ ) tratados con corticoides. Este modelo es altamente predictivo de mortalidad a 6 meses e intenta mejorar el tratamiento de pacientes con HA grave. Los pacientes con un índice  $\geq 0,45$  tienen una probabilidad de muerte a los 6 meses del 75%. Este modelo incluye 5 parámetros el día 0 (antes de iniciar los corticoides) y el cambio de la bilirrubina el día 7; la fórmula utilizada es:

$$[3,19 - (0,101 \times \text{edad (años)})] + [0,147 \times \text{albúmina (g/l) al día 0}] + [0,0165 \times (\text{evolución de la bilirrubina en } \mu\text{mol/l})] - [0,206 \times (\text{insuficiencia renal})] - 0,0065 \times (\text{bilirrubina al día 0 en } \mu\text{mol/l}) - [0,0096 \times (\text{tiempo de protrombina en segundos})].$$

La insuficiencia renal fue categorizada como 0 si estaba ausente y 1 si estaba presente (creatinina  $\geq 1,3$  mg/dl). La fórmula está disponible *en línea* (<http://www.lillemodel.com>).

En este estudio, 25% de los pacientes con un índice de Lille  $\geq 0,45$  estaban vivos a los 6 meses, por lo que no pueden ser considerados “verdaderos no-respondedores”. Sin embargo, cerca de la mitad de estos pacientes tenían una insuficiencia hepática grave que persistía a los 6 meses, lo que indica que tienen mayor probabilidad de muerte a largo plazo asociada con fallo hepático. Los aspectos más relevantes de este estudio son que incluye un importante número de pacientes en la cohorte exploratoria y que los resultados fueron validados en una cohorte independiente de pacientes, obteniendo en ambos grupos un modelo con excelente exactitud pronóstica (ABC de 0,89 y 0,85, respectivamente).

Basándonos en este nuevo modelo, el término “no-respondedores a corticoides” no está restringido simplemente a la ausencia del cambio de la bilirrubina al séptimo día, como se había publicado con anterioridad, sino que debe extenderse a todos los pacientes con un índice de Lille  $\geq 0,45$ . Mediante el uso de este valor de corte, el modelo es capaz de identificar a los pacientes con HA grave que no se benefician de tratamiento con corticoides (aproximadamente 40%), en comparación con el 25% que identifica sólo el cambio de la bilirrubina al séptimo día.

Este estudio demuestra que los pacientes con un índice de Lille  $\geq 0,45$  no se benefician de continuar el tratamiento con corticoides, el cual está asociado con importantes efectos colaterales, por lo que debería considerarse su retirada. Pacientes no-respondedores a los corticoides pueden beneficiarse de otras alternativas terapéuticas, como pentoxifilina u otros antioxidantes. En un estudio piloto publicado recientemente, realizado en pacientes con HA grave que no respondían a tratamiento con corticoides y basado en el cambio de la bilirrubina al séptimo día, se reemplazó el tratamiento con corticoides por pentoxifilina hasta completar las 4 semanas de tratamiento, sin que se encontraran diferencias en la supervivencia de estos pacientes en comparación con los controles históricos que continuaban tratamiento con corticoides<sup>6</sup>. Sin embargo, consideramos muy importante que estos resultados sean validados en futuros ensayos clínicos controlados en los que se corrobore que pacientes con un índice de Lille  $\geq 0,45$  son no-respondedores a

tratamiento corticoideo y que en este subgrupo de pacientes se ensayen otras alternativas terapéuticas.

Es probable que la FD de Maddrey no sea el mejor índice para identificar a los pacientes con HA grave. Esto podría explicar por qué pacientes con una FD de Maddrey  $\geq 32$  sobreviven independientemente del tratamiento y algunos pacientes con una FD de Maddrey  $< 32$  fallecen al no recibir tratamiento. Por tanto, es necesario el desarrollo de un nuevo índice que permita una exacta y temprana estratificación pronóstica de los pacientes con hepatitis alcohólica y que ayude al tratamiento clínico inicial de estos pacientes.

En conclusión, el modelo de Lille es un índice que permite predecir la supervivencia a los 6 meses en pacientes con HA grave tratados con corticoides e identificar la respuesta después de 7 días de tratamiento. Sin embargo, se requieren estudios controlados aleatorizados que confirmen estos hallazgos antes de poder generalizar la indicación de suspender el tratamiento corticoideo en pacientes con un índice de Lille elevado, tomando en cuenta que hasta la actualidad no hay alternativas terapéuticas eficaces en el tratamiento de estos pacientes.

## Bibliografía



1. 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.
2. Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6909-21.
3. Mathurin P, Taieb J, Poynard T. Corticosteroid therapy in acute severe alcoholic hepatitis: the end of a controversy? *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:991-5.
4. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis: a cochrane hepato-biliary group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1167-78.
5. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology.* 2003;38:1363-9.
6. Louvet A, Díaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol.* 2008;48:465-70.