

Valoración del pronóstico a corto y largo plazo de pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva por hipertensión portal

L. Sempere, J. M. Palazón, J. Sánchez-Payá¹, S. Pascual, E. de Madaria, M. J. Poveda², F. Carnicer, P. Zapater³ y M. Pérez-Mateo

Unidad Hepática. ¹Servicio de Epidemiología. Hospital General Universitario. Alicante. ²Unidad de Gastroenterología. Hospital General Universitario. Alcoy, Alicante. ³Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario. Alicante

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia de los diferentes indicadores pronósticos de supervivencia a corto y largo plazo en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta por hipertensión portal (HTP).

Material y métodos: calculamos los indicadores pronósticos en una cohorte de 201 pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva por HTP ingresados en el Hospital General Universitario de Alicante. Las variables a estudio fueron: edad, sexo, etiología de la cirrosis, hallazgos endoscópicos, episodios previos de hemorragia digestiva por HTP. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatocarcinoma (HCC), infección bacteriana durante el episodio de hemorragia digestiva y clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD score) calculados dentro de las primeras 24 horas del inicio de la hemorragia. Los pacientes fueron seguidos al menos 6 meses hasta su muerte, trasplante hepático o final del seguimiento.

Resultados: la mediana de seguimiento fue de 66,85 semanas (rango 0-432,4). La mortalidad a las 6 semanas, 3 meses, 12 meses y 36 meses fue de 22,9, 24,9, 34,3 39,8%, respectivamente. La edad \geq 65 años, la presencia de HCC, una clasificación de CTP \geq 10 y un MELD score \geq 18 fueron las variables asociadas a la mortalidad en el estudio multivariante. La precisión del MELD score como predictor de mortalidad a las 6 semanas, 3

meses, 12 meses y 36 meses fue superior a la de la clasificación de CTP (valor *c*-estadístico: 6 semanas MELD 0,804, CTP 0,762; 3 meses MELD 0,794, CTP 0,760; 12 meses MELD 0,766, CTP 0,741; 36 meses MELD 0,737, CTP 0,717).

Conclusión: el MELD score y la clasificación de CTP, junto con la edad y la presencia de HCC, son marcadores útiles en la valoración pronóstica de supervivencia a corto y largo plazo de los paciente con cirrosis y hemorragia digestiva por HTP.

Palabras clave: Pronóstico. Hemorragia digestiva varicosa. Hipertensión portal. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh. MELD score.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva por hipertensión portal (HTP) es una complicación frecuente y con una gran mortalidad de los pacientes con cirrosis (1). En las últimas dos décadas los avances en los tratamientos farmacológicos y endoscópicos han disminuido su mortalidad (2,3). La mortalidad en las primeras 6 semanas parece estar relacionada más con el grado de la enfermedad hepática que con la gravedad del sangrado (4). Actualmente el adecuado manejo de la HTP mediante la profilaxis del resangrado ha incrementado la supervivencia de los pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva por HTP,

Este estudio ha sido parcialmente financiado con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI 04/90023 y PI 05/1574), Madrid, España.

permitiendo la progresión de la enfermedad hepática (5).

Existen múltiples modelos pronósticos para pacientes con cirrosis. Los más utilizados en la actualidad son la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) y el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD *score*) (6-8). Ambos modelos han sido validados en la predicción de la supervivencia a corto plazo en pacientes con hemorragia digestiva varicosa (9-11). Parece por lo tanto interesante, validar la capacidad pronóstica de ambos modelos más allá de 12 meses del sangrado. Por otro lado en los últimos años han ocurrido importantes cambios en la historia natural de cirrosis como el aumento en la incidencia del hepatocarcinoma (HCC) y la coinfección del virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (12,13).

Los cambios en la historia natural de la cirrosis hacen necesaria una revisión de los factores implicados en la supervivencia de los pacientes con hemorragia digestiva por HTP. Con esta premisa hemos realizado un estudio cuyo objetivo principal es evaluar los indicadores pronósticos de supervivencia a corto y largo plazo en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva por HTP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población estudiada

Hemos realizado un estudio retrospectivo en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva por HTP hospitalizados en el Hospital General Universitario de Alicante entre enero de 1996 y diciembre de 2003. Los casos fueron identificados mediante una base de datos prospectiva y las variables se recogieron directamente de las historias clínicas. Se incluyó sólo el episodio más precoz de cada paciente (un episodio por paciente). El diagnóstico de cirrosis fue realizado por estudio histológico de biopsia hepática o la combinación de hallazgos clínicos, analíticos y ecográficos. El diagnóstico de hemorragia digestiva por HTP se realizó por la presencia de hematemesis y/o meconas en el ingreso, junto con presencia de sangrado activo por lesiones secundarias a hipertensión portal o, en ausencia de sangrado activo, presencia de sangre sin evidencia de otras lesiones potencialmente sangrantes además de las secundarias a hipertensión portal. Nuestros criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, comorbilidad cardiopulmonar grave, insuficiencia renal parenquimatosa, patología neurológica, enfermedad neoplásica (salvo HCC), infección grave previa al episodio (salvo peritonitis bacteriana espontánea), inmunodeficiencia grave (salvo infección por el VIH), trasplante hepático y la imposibilidad de recoger los datos necesarios para calcular los modelos pronósticos en el primer día del sangrado.

Variables de predicción

Recogimos los datos de laboratorio dentro de las primeras 24 horas del inicio del sangrado, mediante la primera analítica realizada antes de la transfusión de hemoderivados. Calculamos la clasificación de CTP de acuerdo con la modificación de Pugh (6). El MELD *score* fue calculado utilizando la fórmula original sin incluir la causa de la enfermedad hepática (7).

$$\text{MELD score} = 0,957 \times \log_e (\text{creatinina mg/dl}) + 0,378 \times \log_e (\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43$$

Las otras variables de predicción que recogimos fueron: la edad, el sexo, la etiología de la cirrosis, los hallazgos endoscópicos, la historia de episodios previos de hemorragia digestiva por HTP, la infección por el VIH, la presencia de HCC y el desarrollo de infecciones bacterianas durante el ingreso.

El diagnóstico de HCC fue realizado de acuerdo con la conferencia Barcelona-2000 del manejo del hepatocarcinoma (14). Definimos como infección bacteriana durante el ingreso, como la presencia de cultivos de fluidos orgánicos positivos no contaminados o la presencia de temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ en un periodo de tiempo mayor de 24 horas.

Todos los pacientes, incluidos la cohorte con HCC, fueron manejados en el sangrado agudo y la prevención del re-sangrado de acuerdo con los Consensos de Baveno (15-17).

Variables de desenlace

La supervivencia fue calculada desde la fecha del episodio de sangrado que incluyó al paciente en el estudio. La evolución del paciente fue determinada mediante las historias clínicas o el contacto telefónico. Los pacientes fueron seguidos hasta su muerte, trasplante hepático o final de la observación (30 de junio de 2004). Los pacientes trasplantados fueron censurados el día del trasplante hepático. Los pacientes que se perdieron en el seguimiento fueron censurados el último día en el que se tuvo certeza de su supervivencia.

La mortalidad debida al episodio de hemorragia digestiva por HTP que incluyó al paciente en el estudio, se definió como aquella muerte ocurrida dentro de las 6 semanas del inicio de la hemorragia. La mortalidad tardía se definió como la muerte tras 6 semanas del inicio de la hemorragia digestiva.

La supervivencia a corto plazo fue definida dentro del intervalo de tiempo entre el sangrado y tres meses más tarde. La supervivencia a largo plazo fue definida como la supervivencia más allá de los 12 meses tras el episodio de sangrado.

Métodos estadísticos

Utilizamos las curvas de supervivencia para evaluar la eficacia de los parámetros encargados de discriminar entre

los grupos con supervivencia diferente. El estudio univariante de supervivencia fue realizado mediante el método Kaplan-Meier y comparado con el test de Log-Rank. La selección de los puntos de corte la realizamos mediante las curvas de características operativas del receptor (ROC) en un punto con una especificidad en torno al 90%, y así evitar un gran número de falsos positivos. El estudio multivariante fue realizado mediante el test de regresión de Cox para identificar variables independientes con capacidad de predicción de mortalidad. Para todos los análisis los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando mostraron un valor de *p* inferior a 0,05.

Para comparar la precisión de los dos modelos pronósticos en la predicción de mortalidad, utilizamos el valor *c*-estadístico. Este valor es el equivalente al área bajo la curva ROC. Un modelo pronóstico con un valor *c*-estadístico > 0,7 es considerado como útil en la práctica clínica. El valor *c*-estadístico fue aplicado en ambos modelos pronósticos a las 6 semanas, los 3 meses, los 12 meses y los 36 meses de evolución.

Se realizó un análisis adicional para validar también la modificación de UNOS del MELD *score*. La modificación de UNOS del MELD fue calculada con la fórmula disponible en: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayo-model16.html>.

RESULTADOS

Entre enero de 1996 y diciembre de 2003, ingresaron en nuestra Unidad de Sangrantes 270 hemorragias digestivas por HTP en un total de 215 pacientes con cirrosis. Sólo incluimos la hemorragia más precoz disponible de cada paciente. Se excluyeron 14 pacientes del análisis (6 pacientes por insuficiencia renal parenquimatosa, 1 paciente por enfermedad neoplásica no HCC, 1 paciente por infección grave previa, 2 pacientes con trasplante hepático y 4 pacientes por ser imposible recuperar de los datos necesarios para calcular los modelos pronósticos en el primer día de la hemorragia).

Las características demográficas y clínicas de los 201 pacientes incluidos en el análisis están resumidas en la tabla I. La mediana de seguimiento fue de 66,85 semanas (rango 0-432,4) y la mediana de supervivencia fue de 207 semanas (rango 0-432,4). La supervivencia de la cohorte fue de 77,1% a las 6 semanas, de 75,1% a los 3 meses, de 65,7% a los 12 meses y de 60,2% a los 36 meses (Fig. 1). Durante el seguimiento, 96 pacientes (47,8%) murieron, 12 pacientes (6%) fueron trasplantados y 7 pacientes (3,5%) fueron perdidos tras su alta hospitalaria.

De los 96 pacientes fallecidos, 46 (47,9%) murieron a causa del episodio de hemorragia digestiva que los incluyó en el estudio. La mortalidad del episodio de hemorragia digestiva de acuerdo con la presencia de HCC fue de 32/178 (17,2%) en pacientes sin hepatocarcinoma y 14/23 (60,8%) en pacientes con HCC. En relación a la mortalidad tardía (50/96, 52,1%), las causas de muerte

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los 201 pacientes incluidos en el estudio

	Pacientes (n = 201)
Edad (media ± DS) (años)	59,48 ± 11,78
Sexo (masculino/femenino), n (%)	142 (70,6%) / 59 (29,4%)
Etiología de la cirrosis, n (%)	
Alcohol	91 (45,3%)
Virus	63 (31,3%)
Alcohol + virus	27 (13,4%)
Otros	20 (10%)
Hallazgos endoscópicos, n (%)	
Varices	187 (93%)
Gastropatía de la hipertensión portal	14 (7%)
Antecedente de hemorragia digestiva por HTP (sí/no), n (%)	56 (27,9%) / 145 (72,1%)
Infección por el VIH (sí/no), n (%)	6 (3%) / 195 (97%)
Hepatocarcinoma (sí/no), n (%)	23 (11,4%) / 178 (88,6%)
Ascitis (ausencia/leve/moderada)	111 (55,2%) / 72 (35,8%) / 18 (9%)
Encefalopatía hepática (estadio 0/1-2/3-4), n (%)	154 (76,6%) / 37 (18,4%) / 10 (5%)
Creatinina (mg/dl), mediana (rango)	0,8 (0,3-3,4)
Bilirrubina (mg/dl), mediana (rango)	2,1 (0,5-33,1)
INR, mediana (rango)	1,52 (1,0-3,6)
Clasificación CTP, n (%)	
Clase A	19 (9,5%)
Clase B	113 (56,2%)
Clase C	69 (34,3%)
Clasificación CTP, mediana (rango)	9,0 (6-15)
MELD score, mediana (rango)	12 (-2-35)
Infección durante ingreso (sí/no), n (%)	48 (23,9%) / 153 (76,1%)

están resumidas en la tabla II, siendo el resangrado la principal causa.

Las tablas III y IV muestran el análisis estadístico de la supervivencia. En el análisis univariante (Tabla III) la edad ≥ 65 años, el episodio previo de hemorragia por HTP, la presencia de HCC, el desarrollo de infección bacteriana durante el ingreso, una puntuación en la clasificación de CTP ≥ 10 y una puntuación del MELD *score* ≥ 18 se asociaron de forma significativa con una menor supervivencia. El análisis multivariante (Tabla IV) confirmó

Tabla II. Causas de muerte en los 50 pacientes con mortalidad tardía

Causas de muerte	n (%)
Resangrado	19 (38%)
Hepatocarcinoma	2 (4%)
Otras complicaciones de la cirrosis	13 (26%)
Cirugía	5 (10%)
Otras causas no relacionadas con la cirrosis	5 (10%)
Causas desconocidas	6 (12%)

Tabla III. Resultados del análisis univariante de supervivencia

	Análisis univariado		
	Test de Log-Rank		Test Chi-cuadrado
	Supervivencia (semanas)*	Valor de p	Riesgo relativo (95% IC)
Edad (≥ 65 / < 65) años	40,3 (0,14-385,7) / 274,9 (0,0-432,4)	p < 0,001	1,91 (1,45-2,51)
Sexo (masculino/femenino)	182,4 (0,14-425,4) / 241,7 (0,0-432,4)	p = ns	1,19 (0,8-1,56)
Etiología de la cirrosis			
Alcohol/virus/alcohol + virus/otras	257,7 (0,14-425,4) / 74,7 (0,29-432,4)/207,1 (0,0-385,7) / NC	p = ns	NC
Hallazgos endoscópicos			
Varices/gastropatía de la hipertensión portal	182,4 (0,0-423,4) / 241,7 (4-254,1)	p = ns	1,36 (0,66-2,79)
Antecedente de hemorragia digestiva por HTP (sí/no)	69,0 (0,29-415,1) / 257,7 (0,0-432,4)	p = 0,009	1,48 (1,12-1,96)
Infección por VIH (sí/no)	15,6 (1,71-117) / 207,1 (0,0-423,4)	p = ns	1,05 (0,46-2,36)
Hepatocarcinoma (sí/no)	3,6 (0,14-111) / 241,7 (0,0-432,4)	p < 0,001	2,03 (1,61-2,56)
Infección durante ingreso (sí/no)	77,7 (0,0-387) / 273,4 (0,14-432,4)	p = 0,019	1,31 (0,97-1,76)
Clasificación de CTP (≥ 10 / < 10)	18,1 (0,0-403,3) / 292,9 (0,14-432,4)	p < 0,001	1,91 (1,45-2,51)
MELD score (≥ 18 / < 18)	3,6 (0,0-403,3) / 273,4 (0,14-432,4)	p < 0,001	2,04 (1,59-2,62)

*Valor expresado como mediana (rango); IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; NC: no calculable.

Tabla IV. Resultados del estudio multivariante de supervivencia

	Análisis multivariante (regresión de Cox)	
	Odds ratio (95% IC)	Valor de p
Edad (≥ 65 / < 65) años	4,65 (2,24-9,65)	p < 0,001
Antecedente de hemorragia digestiva por HTP (sí/no)	2,11 (1,0-4,45)	p = 0,049
Hepatocarcinoma (sí/no)	9,0 (2,35-34,52)	p = 0,001
Infección (sí/no)	0,86 (0,37-1,97)	p = ns
Clasificación de CTP (≥ 10 / < 10)	3,23 (1,48-7,08)	p = 0,003
MELD score (≥ 18 / < 18)	3,93 (1,47-10,48)	p = 0,006

IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; NC: no calculable.

que la edad ≥ 65 años, la presencia de HCC, una puntuación en la clasificación de CTP ≥ 10 y una puntuación del MELD score ≥ 18 fueron las variables independientes en la predicción de mortalidad. El desarrollo de infección bacteriana durante el ingreso no mostró diferencias estadísticamente significativas. El antecedente de hemorragia digestiva por HTP presentó una correlación significativa pero con un intervalo de confianza (IC) que incluía la unidad. La edad ≥ 65 años y la presencia de HCC fueron las variables que mostraron las mayores Odds Ratio, 4,65 (95% IC 2,24-9,65) y 9,0 (95% IC 2,35-34,52) respectivamente. Las figuras 2, 3, 4 y 5 muestran las curvas de supervivencia de acuerdo con las variables de predicción independientes. La presencia de HCC y una puntuación de MELD score ≥ 18 mostraron una mayor capacidad de predicción de la evolución a corto plazo (Figs. 3B y 5B). En el estudio de la supervivencia a largo plazo (más allá de los 12 meses del sangrado), las cuatro variables independientes mostraron una buena discriminación entre los

pacientes que sobrevivieron y aquellos que fallecieron, pero la edad fue la única variable que aumentó las diferencias entre ambos grupos a largo plazo (Fig. 2).

La figura 6 muestra la precisión de la clasificación de CTP y del MELD score en la predicción de la mortalidad tras el sangrado. El MELD score mostró una mayor capacidad discriminatoria en relación a la clasificación de CTP a las 6 semanas, los 3 meses, los 12 meses y los 36 meses. Estas las diferencias entre la precisión de ambos modelos fueron mayores a corto plazo y disminuyeron en la predicción a largo plazo.

El análisis realizado con la modificación de UNOS del MELD score, obtuvo similares resultados a los descritos previamente con el MELD score. La única diferencia encontrada fue que el punto de corte del score se estableció en 19 puntos.

DISCUSIÓN

La hemorragia digestiva por HTP supone una complicación mayor en la historia natural de la cirrosis, produciendo cambios deletéreos en la relación entre la presión portal y la función renal y hepática. Los pacientes que sufren una disfunción hepática y/o renal durante el episodio de hemorragia digestiva se pueden dividir en dos grupos. El primer grupo lo forman aquellos pacientes que muestran una disfunción hepática y/o renal importante e irreversible que conduce a la muerte a corto plazo. El segundo grupo lo forman los pacientes que sufren una disfunción hepática y/o renal temporal cuya recuperación permite superar el episodio y conduce a una supervivencia mayor. En este grupo de pacientes la disfunción temporal probablemente esté en relación con una enfermedad hepática avanzada no detectable en situaciones no estresantes. No sabemos cómo esta disfunción temporal puede

ayudarnos a valorar la supervivencia en estos pacientes. La introducción del MELD *score* como indicador pronóstico en la hemorragia digestiva por HTP, al contrario que la clasificación de CTP, permite la valoración de la disfunción renal. Es conocido que los deterioros de la función renal tienen importante valor pronóstico en pacientes con enfermedad hepática avanzada (18,19). El uso de la creatinina en una situación de depleción de volumen puede crear controversias, al poder ser el reflejo de una necrosis tubular aguda. En nuestros resultados, al utilizar una determinación precoz de creatinina, la disfunción renal observada muy probablemente esté más en relación con un reflejo de un deterioro funcional previo que con una necrosis tubular aguda. El presente estudio, apoya la idea de que los pacientes con un mal equilibrio clínico en el primer día de la hemorragia digestiva por HTP acompañan un deterioro en la función renal y hepática que tiene capacidad pronóstica. El MELD *score* es un modelo continuo que tiene en cuenta parámetros objetivos de la función hepática y renal. El uso de parámetros objetivos y la adecuada valoración de la función renal, probablemente sean los responsables de su mayor capacidad de predicción frente a la clasificación de CTP. En la clasificación de CTP, la valoración de la función renal se realiza mediante la evaluación de la presencia de ascitis. Es conocido que la valoración de la función renal a través de la ascitis no es adecuada, ya que los pacientes con ascitis no constituyen un grupo homogéneo con pronóstico similar (20,21). La albúmina es otro parámetro inapropiado de la clasificación de CTP *score* en la hemorragia digestiva, debido a que la pérdida de sangre se asocia a un descenso precoz en la albúmina incluso en pacientes no cirróticos.

La identificación de pacientes con mal pronóstico puede ser esencial para optimizar el manejo a corto plazo de los pacientes con hemorragia digestiva por HTP. En el análisis de la supervivencia a corto plazo, las variables con un mayor poder de discriminación en la predicción de supervivencia fueron la presencia de HCC y el MELD *score*. Algunos autores afirman que el desarrollo de HCC puede acelerar el curso de la enfermedad hepática (22). Los pacientes con HCC tienen con frecuencia trombosis portal, recurrencia del sangrado tras tratamiento endoscópico y una alta mortalidad dentro de las primeras 6 semanas de evolución de un episodio de hemorragia digestiva (4,23,24). Por lo tanto, la baja supervivencia corto plazo

de nuestra cohorte con HCC probablemente esté en relación tanto con un mayor grado de enfermedad hepática como con una mayor dificultad para controlar la hipertensión portal.

En el análisis a largo plazo la capacidad de discriminación del MELD *score* decreció, siendo similar a la clasificación de CTP (Fig. 6). Nos gustaría remarcar que nuestro estudio es el primero que evalúa en pacientes con hemorragia digestiva varicosa la estimación pronóstica el MELD *score* a 36 meses. Tal vez, en el estudio pronóstico a largo plazo la valoración del grado de enfermedad hepática podría ser mejor evaluado por los cambios que ambos modelos van sufriendo a lo largo del tiempo. Es conocido que en la evaluación pronóstica de la cirrosis avanzada a medio plazo, el incremento del MELD *score* es superior al valor inicial de la clasificación de CTP y del MELD (25,26). De acuerdo con el estudio de la supervivencia (Fig. 2), el único parámetro que a largo plazo aumenta las diferencias entre los dos grupos pronósticos es la edad. Este hallazgo puede estar en relación con la presencia de tres factores en la población anciana: un mayor tiempo de evolución de la enfermedad hepática, la gran dificultad de estos pacientes para superar las continuas descompensaciones de la enfermedad hepática y la ausencia en nuestro medio de indicación de trasplante hepático en los pacientes ancianos (27).

La clasificación de CTP y el MELD *score* son índices importantes en la evaluación del trasplante hepático y de otros procedimientos con los shunts portosistémicos. Nuestros resultados apoyan la idea de que ambos índices mantienen su capacidad pronóstica en el primer día de la hemorragia digestiva por HTP. El estudio tiene las limitaciones de los estudios retrospectivos, pero las grandes diferencias encontradas en el análisis estadístico pueden dar a nuestros resultados el valor necesario para considerar ambos modelos como útiles en la guía del manejo de los pacientes con hemorragia digestiva por HTP.

En conclusión, la valoración del grado de enfermedad hepática dentro de las primeras 24 horas del inicio del sangrado, junto con la edad y el diagnóstico de HCC, son útiles para la valoración pronóstica a corto y largo plazo en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva por HTP. Además, estas variables pronósticas podrían ser útiles para definir estrategias que mejoren el manejo de estos pacientes.