



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**DISTANCIA EN LA PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS COMO FACTOR  
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

**GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. ERNESTO MÁRQUEZ GUILLÉN**

TUTOR DE TESIS

**DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ**

**Ciudad de México, julio de 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## **DEDICATORIA**

Dedicado para mi esposa, Mari Carmen Zamora.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis profesores de curso de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por toda la experiencia y conocimiento compartido.

Agradecimiento al Dr. Luis Uscanga y al Dr. Miguel Ángel Valdovinos por la oportunidad de pertenecer en estos tres años al departamento de Gastroenterología.

Agradecimiento especial por la tutela al Dr. Ignacio García, que me ha mostrado el camino de la Hepatología.

Agradecimiento para mi esposa, Mari Carmen Zamora por todo su apoyo, cariño y comprensión.



## **CONTENIDO**

1. Marco teórico	1
2. Justificación	10
3. Objetivos	12
4. Metodología	13
5. Análisis estadístico	16
6. Resultados	18
7. Discusión	22
8. Conclusión	25
9. Bibliografía	26
10. Anexos	32

## **1. MARCO TEÓRICO**

La cirrosis hepática es el resultado tardío de las enfermedades hepáticas crónicas, siendo el estadio avanzado de la fibrosis hepática, el cual se caracteriza por distorsión de la arquitectura hepática y la formación de nódulos de regeneración. Esta distorsión da como resultado incremento en la resistencia al flujo venoso portal, con la subsecuente hipertensión portal y disfunción de la síntesis hepática.<sup>1</sup>

De forma general, esta etapa se puede considerar como irreversible en sus etapas avanzadas, hasta un punto en el cual la única opción terapéutica es un trasplante hepático. Diversas enfermedades hepáticas pueden producir cirrosis, las cuales se caracterizan por inflamación hepática o colestasis crónicas.

A nivel global, las principales causas de cirrosis son la infección por virus de hepatitis C (VHC), enfermedad hepática alcohólica y enfermedad hepática no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés), a excepción de Asia, en donde la principal etiología es la infección por virus de hepatitis B (VHB). Otras causas menos frecuentes son la hepatitis autoinmune (HAI), colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, entre otras.<sup>2</sup>

En México en el año 2000, las enfermedades hepáticas fueron la quinta causa de muerte en México, y más aún, fueron la segunda causa de muerte en personas en edad entre los 35 y 55 años. Las causas de la hepatopatía crónica fueron por mayor frecuencia la enfermedad hepática alcohólica, seguida por la etiología viral, principalmente VHC. Se estima que en México para el año 2020 habrá 1 498 096

personas afectadas por enfermedades hepáticas crónicas y para el año 2050 serán 1866 613, con un predominio de las hepatopatías alcohólica e hígado graso no alcohólica.<sup>3</sup>

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, llamada cirrosis compensada, en la cual la presión portal es normal o por debajo del umbral identificado para el desarrollo de várices esofágicas o ascitis (hipertensión portal clínicamente significativa).

Esta fase es seguida por una rápidamente progresiva, marcada por el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal (sangrado gastrointestinal por hipertensión portal, ascitis) y/o disfunción hepática (encefalopatía hepática, ictericia). El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición a la cirrosis descompensada.<sup>4</sup> La transición de un estado compensado al descompensado ocurre a una tasa de 5 a 7% por año.<sup>5</sup>

Esta clasificación de la cirrosis es simple y reproducible, además que identifica pacientes con una tasa similar de progresión de la enfermedad y supervivencia. La supervivencia de pacientes compensados es significativamente mayor que en pacientes descompensados, con una mediana de supervivencia de > 12 años y alrededor de 2 años, respectivamente.<sup>4</sup>

Existen escalas pronósticas que son ampliamente usadas para predecir supervivencia y/o la necesidad de trasplante. Las más utilizadas en la práctica clínica son la clasificación Child-Pugh y el puntaje MELD (Model of End-Stage Liver Disease).

La clasificación de Child-Pugh incluye cinco variables, tres de ellas las cuales son variables continuas como son la albúmina sérica, bilirrubina y el International Normalized Ratio (INR por sus siglas en inglés), además de dos variables discretas como ascitis y encefalopatía. Cada una de dichas variables da un puntaje que puede ir entre 1 a 3, obteniendo el puntaje total de la suma de las cinco variables. Acuerdo a los puntos, los pacientes se clasifican como Child-Pugh A (5 a 6 puntos), Child-Pugh B (7 a 9 puntos) o Child-Pugh C (10 a 15 puntos).<sup>6</sup> Tabla 1. La supervivencia de los pacientes a un año acorde a su clasificación es del 100%, 81% y 45% respectivamente, mientras que a dos años es del 85%, 57% y 35%.

Estudios han mostrado que la clasificación Child-Pugh es un marcador pronóstico independiente en diversos escenarios clínicos, como es en presencia de ascitis,<sup>7</sup> sangrado esofágico variceal,<sup>8</sup> cirrosis de etiología por VHC,<sup>9</sup> entre otros; sin embargo, las críticas a esta clasificación son múltiples.

Las cinco variables que incluye fueron seleccionadas de forma empírica, por lo que se puede prever que no todas son predictores independientes de pronóstico. Los valores de corte para cada variable fueron seleccionados de forma arbitraria, además de que las variables cualitativas (ascitis y encefalopatía) pueden ser sujetas de interpretación subjetiva.

Otro cuestionamiento a esta escala es que las cinco variables dan el mismo peso para el puntaje.<sup>6</sup> Análisis multivariados han mostrado que el peso específico de factores predictivos es bastante variable, tomado en cuenta por ejemplo en la puntuación MELD, donde el INR es tres veces mayor que lo que da la bilirrubina. Además, la clasificación Child-Pugh no toma en cuenta otras variables,

particularmente la valoración de la función renal, la cual ha sido demostrado tener un impacto determinante en el pronóstico de la cirrosis.<sup>7</sup>

En el año 2000 se desarrolló un modelo pronóstico llamado Model of End-Stage Liver Disease (MELD), el cual originalmente fue diseñado para la evaluación pronóstica de pacientes sometidos a un cortocircuito intrahepático portosistémico transyugular<sup>10</sup> (TIPS por sus siglas en inglés). El análisis multivariado usando modelo de regresión de Cox, mostró que dentro de una lista de variables predeterminadas, cuatro de ellas tuvieron un impacto independiente en la supervivencia: bilirrubina, creatinina, INR y la etiología de la cirrosis. Para reducir la influencia de valores extremos, se utilizó el logaritmo natural de la bilirrubina, INR y creatinina dentro del modelo. Basado en análisis de regresión, un coeficiente fue incorporado a cada variable, acorde al peso específico de cada variable en el riesgo de mortalidad.

Este modelo, el cual fue ligeramente modificado, fue evaluado en pacientes cirróticos para valorar riesgo de muerte temprana (3 meses) después de haber sido ingresados a una lista de espera para trasplante hepático.<sup>11</sup> Esta puntuación demostró ser un marcador de mortalidad temprana, la cual pudo ser generalizable a pacientes con diversas etiologías de cirrosis y varios grados de severidad; al excluir la variable etiología de la cirrosis se tuvo un impacto mínimo en la exactitud del modelo, por lo que fue eliminada, dando como resultado una versión de MELD simplificado, incluyendo solo tres variables objetivas: bilirrubina, creatinina e INR.

El modelo fue techado a 40 puntos, por lo que el puntaje es una variable continua en un rango de 6 a 40 puntos, teniendo entre mayor puntaje mayor gravedad y

probabilidad de fallecimiento. Se considera que pacientes cirróticos con un puntaje MELD  $\geq 15$  se benefician de recibir un trasplante hepático. A partir del año 2002, el puntaje MELD fue adoptado para la asignación de órganos para trasplante hepático en los Estados Unidos.

Adicional a la asignación de órganos, varios estudios han confirmado que el puntaje MELD es una herramienta pronóstica en diversos escenarios, como en sangrado variceal,<sup>12</sup> peritonitis bacteriana espontánea<sup>13</sup> y síndrome hepatorenal.<sup>14</sup>

El puntaje MELD tiene ventaja sobre la clasificación Child-Pugh dado que las tres variables utilizadas para su obtención (bilirrubina, creatinina e INR) son medidas objetivas, en contraste a variables del Child-Pugh que pudieran llegar a ser subjetivas.

Sin embargo, estos marcadores objetivos del MELD son susceptibles a variaciones que pueden llegar a ser significativas, resultado de su cambio en el tiempo o por diferentes metodologías en los laboratorios. Por ejemplo, existe una sustancial variación interlaboratorial en el INR dependiendo del método usado para su determinación, en el cual se ha demostrado una variación hasta del 25%. Ello es importante, dado que el INR tiene el mayor valor multiplicativo en el modelo, por lo tanto, variaciones en el INR se puede trasladar hasta en un 20% de diferencia en el puntaje MELD.<sup>15</sup> Otra observación realizada es con respecto a la creatinina, la cual puede sufrir cambios sustanciales en pacientes cirróticos, especialmente cuando se realiza paracentesis de gran volumen y/o recibiendo diuréticos.

Otra desventaja del puntaje MELD es que los pacientes con ascitis refractaria, aunque sea una interpretación subjetiva, son pacientes con un pronóstico pobre, que pueden tener creatinina normal y función hepática relativamente preservada, por lo que su puntaje puede infraestimar su gravedad. De forma particular, se ha observado que existe un subgrupo de pacientes que presentan ascitis persistente e hiponatremia los cuales tienen puntuaciones en el MELD relativamente bajos (menor a 21), pero que tienen un alto riesgo de mortalidad.<sup>16</sup>

Adicionalmente, otro punto a considerar del puntaje MELD es con respecto al género. Las mujeres con cirrosis tienen más probabilidad de fallecer o llegar demasiado graves para un trasplante y tienen menor probabilidad de recibir un trasplante. El género femenino es asociado con un riesgo mayor de muerte en lista de espera (aproximadamente 15%) y una disminución del 12% de probabilidad de recibir un trasplante.<sup>17, 18, 19</sup> Esta mayor mortalidad entre las mujeres en la lista de espera puede ser multifactorial, incluyendo que tienen creatinina sérica menor (debido a la disminución de la masa muscular), además que las mujeres también se presentan con una peor disfunción hepática en general, incrementando la urgencia para el trasplante hepático.

Por tanto, existen pacientes más graves que lo correspondiente al cálculo de su puntuación individual de MELD; esto es debido a múltiples complicaciones de hipertensión portal o por estimaciones inapropiadas de la función renal dado una creatinina baja secundaria a la disminución de la masa muscular, o tienen complicaciones de la propia enfermedad hepática que requieren de un trasplante oportuno y que no son capturados por el puntaje MELD.

Se ha implementado un sistema de puntos de excepción de MELD, con el fin de otorgar una mayor prioridad en la lista de espera de aquellos pacientes en los cuales la severidad de la enfermedad o riesgo de complicaciones no son capturados por el MELD, pero que tienen riesgo de mortalidad equivalente que aquellos con un puntaje de MELD mayor.<sup>20</sup> De forma general, las excepciones MELD se dividen en dos categorías: 1) excepciones estandarizadas y 2) excepciones no estandarizadas.

Las excepciones estandarizadas son aquellas condiciones para las cuales hay suficientes datos que justifican la asignación de puntos de excepción automáticos a pacientes con criterios de excepción ya formalizados, como es el caso de carcinoma hepatocelular. En contraste, los no estandarizados son aquellos en los cuales las condiciones propias del paciente que son consideradas importantes por el equipo de trasplante, pero para los cuales el riesgo de mortalidad no es tan claro y por lo tanto, requieren de una revisión caso por caso (ejemplo colangitis, ascitis refractaria, hiponatremia).

Dado las imperfecciones en los modelos pronósticos actuales para pacientes con hepatopatías crónicas, se ha continuado la búsqueda de herramientas adicionales o alternativas que mejoren la exactitud pronóstica en este tipo de pacientes.

La valoración en la calidad de vida ha tenido un impacto en el manejo de los pacientes con hepatopatías crónicas. Varios estudios han demostrado que las enfermedades hepáticas crónicas conllevan una reducción en la calidad de vida relacionada a la salud, particularmente en la capacidad funcional.<sup>21, 22</sup> sin embargo, la capacidad funcional en estos estudios fue evaluada mediante cuestionarios

(como el cuestionario Short Form-36), los cuales son utilizados en la investigación pero difíciles de incorporar a la práctica clínica.

La capacidad funcional puede medirse de forma objetiva mediante diversas pruebas de esfuerzo; sin embargo requieren de técnicas sofisticadas y una interpretación compleja, por lo que sólo pueden realizarse en laboratorios debidamente equipados, con personal experimentado, lo cual está disponible en centros especializados.

La caminata de 6 minutos (C6min) es una prueba fácil de realizar, de bajo costo, la cual evalúa de forma integrada la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, músculo esquelético y neurosensorial al estrés impuesto por el ejercicio y ha sido demostrado que tiene una buena fiabilidad cuando es usada para valorar la capacidad funcional, la cual se analiza de forma indirecta mediante la distancia máxima que un individuo puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible.<sup>23</sup>

Inicialmente, la C6min fue usada en pacientes con enfermedades respiratorias, pero actualmente es comúnmente utilizada para evaluar el rendimiento funcional en una variedad de condiciones médicas. Ha sido utilizada para valorar la capacidad física y determinar pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca.<sup>24</sup> En un reporte la distancia recorrida en la C6min predijo de forma significativa e independiente morbilidad y mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda.<sup>25</sup> En otro estudio, se mostró que la distancia recorrida en la C6min fue un predictor independiente de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>26</sup> Asimismo, ha sido utilizada para predecir mortalidad

entre pacientes con hipertensión pulmonar<sup>27</sup> y en candidatos a trasplante pulmonar.<sup>28</sup>

En el contexto de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, existen pocos estudios que hayan valorado la utilidad pronóstica la C6min. En uno de ellos, se demostró que en pacientes con enfermedad hepática crónica, la C6min determina la capacidad funcional,<sup>29</sup> mientras que otro estudio demostró su valor pronóstico en pacientes en lista de espera para trasplante hepático.<sup>30</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La prueba de caminata de 6 minutos (C6min) es una prueba práctica, sencilla y de bajo costo, la cual valora la respuesta global e integrada de los aparatos y sistemas implicados en el ejercicio: cardiopulmonar, circulación sistémica y periférica, función neuromuscular y metabolismo muscular. Refleja la capacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria.

La C6min predice mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y en candidatos para trasplante pulmonar.

El papel de la C6min en el contexto de enfermedades hepáticas ha sido escasamente estudiado. En un estudio se demostró una mejoría significativa en la distancia recorrida en la C6min después de trasplante hepático, en comparación con la distancia recorrida de forma basal.<sup>31</sup> Otro estudio demostró que la C6min es una herramienta útil en la evaluación de la capacidad funcional en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, además proponiendo de que podría servir como un indicador pronóstico en pacientes con cirrosis hepática.<sup>29</sup> Posteriormente, en otro reporte se demostró que la C6min está significativamente reducida en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, con una correlación inversa con el puntaje de MELD; mostraron que una distancia recorrida en la C6min <250 metros como riesgo para muerte en la lista de espera.<sup>30</sup>

Se desconoce el papel pronóstico que pudiera tener la C6min en el contexto de pacientes con cirrosis descompensada, por lo que se propuso realizar el presente estudio.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal:**

Determinar si existe asociación entre la distancia recorrida en la C6min y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

#### **Objetivos específicos:**

- Valorar la correlación entre la distancia recorrida en la C6min y otras variables como edad, género, estatura, índice de masa corporal (IMC), la clasificación Child-Pugh, puntaje MELD, uso de beta bloqueador, entre otras.
- Determinar si existe asociación entre la velocidad promedio en la C6min y mortalidad.
- Determinar punto de corte en la distancia recorrida en la C6min que se muestre como factor de riesgo para mortalidad.
- Mostrar diferencias entre grupos si en su seguimiento continuaron vivos o fallecieron.

## **4. MÉTODOLOGÍA:**

### **Tipo y diseño del estudio:**

Estudio de cohorte retrospectivo.

### **Lugar:**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Institución de salud de tercer nivel de atención, localizado en la Ciudad de México.

### **Población:**

Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con cirrosis hepática descompensada de cualquier etiología. Vistos en consulta externa de gastroenterología - clínica de hepatología y trasplante hepático en un periodo comprendido entre enero 2011 a febrero 2016.

Se revisó los expedientes clínicos de pacientes consecutivos que fueron evaluados en consulta externa y que tuvieran la siguiente información para ser incluidos.

### **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Antecedente de uno o más eventos de descompensación (ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática, ictericia) previos a la C6min.
- Que contaran en expediente con un reporte completo de C6min.
- Expediente clínico completo.

### **Criterios de exclusión:**

- Se excluyeron para el estudio pacientes con expediente clínico incompleto que no permitiera obtener información acerca de episodios de descompensación hepática previa a C6min.
- Pacientes con insuficiencia hepática aguda.
- Diagnóstico conocido de EPOC o neumopatía restrictiva.
- Diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca.
- Pacientes sin seguimiento clínico posterior a C6min.

### **Caminata de 6 minutos:**

El propósito principal de la prueba de C6min es medir la distancia máxima que un individuo puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible.<sup>23</sup> La C6min se lleva a cabo en un corredor con longitud de 30 metros, de superficie plana, en interiores y evitando el tránsito de personas ajenas a la prueba.

En el centro del estudio, la C6min se realiza acorde a las recomendaciones de las guías ATS,<sup>32</sup> a excepción de que es llevada a cabo en un corredor de 20 metros, el cual en un estudio fue validado para pacientes con cirrosis hepática.<sup>33</sup> La prueba es realizada por parte de técnicos y equipo de enfermería entrenados en la prueba, pertenecientes al servicio de neumología, los cuales estuvieron cegados al estudio.

De forma general, la prueba consiste en instruir al paciente en caminar la mayor distancia a la mayor velocidad posible por un periodo de 6 minutos. Se aconseja a los pacientes que se detengan en la prueba si presentan dolor, disnea o cualquier

otro síntoma. Se dan estímulos verbales cada minuto utilizando frases ya estandarizadas. Previo a comenzar la prueba, el paciente se encuentra en reposo y se le mide la presión arterial por método auscultatorio, la frecuencia cardiaca y la Saturación de O<sub>2</sub> con pulsioxímetro portable, además de que se valora la sensación subjetiva de disnea y fatiga con la escala de Borg modificada. Se mide las mismas variables fisiológicas al final de la prueba (6 minutos).

La distancia recorrida en la C6min está estandarizada para la población mexicana en sujetos sanos,<sup>34</sup> con una distancia media recorrida de 605 m  $\pm$  56 m para los hombres y 563 m  $\pm$  57 m para mujeres.

### **Recolección de datos:**

De todos los pacientes incluidos para el estudio, se recolectó datos demográficos, clínicos, de laboratorio, ecocardiográficos y espirometría del expediente clínico. Tomados al momento o cercanos (2 meses) a la C6min.

## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva. Se sintetizó las características de los pacientes. La información proveniente de variables continuas de distribución normal mostradas como medias y desviación estándar (DE) y la de variables continuas con distribución anormal mostrada como medianas y rango intercuartilar (RIQ). Las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentajes).

Para demostrar diferencia entre las medias de dos variables continuas de distribución normal se utilizó prueba T de Student y en los casos de tres grupos, se utilizó ANOVA de 1 factor. Para demostrar diferencia entre medianas de variables continuas de libre distribución se utilizó prueba U de Mann-Whitney y en caso de variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada.

Se realizó análisis del coeficiente de correlación de Pearson para valorar la relación entre la distancia recorrida en la C6min y otras variables clínicas.

Se realizó curva ROC para determinar el área bajo la curva de la distancia recorrida en C6min y obtener punto de corte de distancia recorrida en la C6min como riesgo para mortalidad.

El análisis de supervivencia fue realizado con el método de Kaplan-Meier, definido con el tiempo transcurrido desde la fecha de la C6min hasta la muerte o la última consulta de seguimiento. Se utilizó la prueba Log-rank para comparar las curvas de supervivencia entre los grupos acorde a la distancia recorrida, teniendo como punto de corte la distancia con mayor sensibilidad y especificidad mostrada en la curva ROC.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor de  $p < 0.05$ .

Se utilizó el programa SPSS versión 20 para Windows.

## 6. RESULTADOS

Un total de 189 pacientes con cirrosis hepática descompensada cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Al momento de la prueba de la C6min, la mediana de edad fue 53 años (RIQ 42 - 58 años). La mayoría fueron mujeres (55%), con una media del IMC de 25.5 kg/m<sup>2</sup>.

La principal etiología de la cirrosis fue infección por virus de hepatitis C en el 33%, seguida de enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria) en el 25%, siendo la etiología criptogénica el 16%.

La mediana del puntaje acorde a la clasificación Child-Pugh fue de 9 puntos (RIQ 8-10), encontrándose la mayoría en el grupo Child-Pugh B (52.9%), mientras que en la categoría C el 38.6% de los pacientes. La mediana del puntaje MELD al momento de la caminata fue de 14 (RIQ 12 a 17). Las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento de la C6min se muestran en la tabla 2.

### **Caminata de 6 minutos:**

La media de la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos en toda la cohorte fue de 386 m  $\pm$  72 m. Conforme a lo esperado, la distancia recorrida por los hombres fue mayor con una media de 406 m  $\pm$ 71 m, en comparación con las mujeres las cuales caminaron una distancia media de 369 m  $\pm$ 70 m ( $p < .001$ ). Esto a su vez es inferior a lo reportado en población mexicana sana (hombres 605 m  $\pm$  56 m, mujeres 563 m  $\pm$  57 m).<sup>34</sup>

No hubo relación entre la distancia recorrida y la edad, peso, IMC, presión arterial media previo a la caminata, uso de beta bloqueador, mientras que hubo correlación positiva muy baja con la albúmina ( $r=.14$   $p=.04$ ), relación positiva baja con la talla ( $r=.26$   $p <.001$ ) y con hemoglobina ( $r=.24$   $p=.001$ ). Presentó una relación inversa muy baja con la puntuación en la clasificación Child-Pugh ( $r= -.19$ ,  $p=.008$ ), mientras que con el puntaje MELD presentó una relación inversa baja ( $r= .2$   $p=.006$ ).

No hubo diferencia estadística en la distancia recorrida acorde a la etiología de la cirrosis, mientras que si la hubo en la distancia acorde a la clasificación Child-Pugh, con una distancia recorrida menor en el grupo Child-Pugh C (media 366 m  $\pm$ 66 m), mientras que la media para pacientes en Child-Pugh B fue de 399 m  $\pm$ 65 m ( $p=.014$ ). Figura1.

La distancia recorrida de los pacientes con un puntaje MELD menor de 15, fue mayor con respecto de aquellos con **puntaje MELD  $\geq$  15**, con medias de 397 m  $\pm$ 77 m y 374 m  $\pm$ 66 m, diferencia que fue significativa ( $p=.031$ ).

Un resultado llamativo es que la distancia recorrida comparativamente menor en aquellos pacientes que se reportó algún grado de disfunción diastólica en el ecocardiograma con respecto a los que no presentaban datos de disfunción diastólica, con medias de 356 m vs 393 m respectivamente,  $p= 0.006$ .

### **Análisis de supervivencia:**

Durante una mediana de seguimiento de 10.7 meses (RIQ 5.2 – 21.8 mees), 44 pacientes fallecieron (23.3%), 82 (43.4%) recibieron un trasplante hepático

ortotópico (THO), mientras que 63 pacientes (33.3%) estaban vivos a la última consulta. Para fines del estudio, los pacientes fueron censurados a la fecha del THO.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, género, etiología de la cirrosis entre los grupos acorde si en su seguimiento permanecieron vivos o no. Tabla 3.

El IMC fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que fallecieron en su seguimiento, con media de 26.8 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$ 3.6) en comparación del grupo que permaneció vivo el cual presentó una media de 25.2 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$ 4.5),  $p= 0.04$ .

El puntaje en la clasificación Child-Pugh fue menor entre los que siguieron vivos al seguimiento (mediana 9, RIQ 3) en comparación del grupo de pacientes que fallecieron (mediana 10, RIQ 2),  $p=0.001$ , al igual que para el puntaje MELD donde los que permanecieron vivos tenían una puntuación menor (mediana 14) con respecto a los que fallecieron en el seguimiento (mediana 16),  $p= 0.011$ .

Los pacientes los cuales en su seguimiento fallecieron, recorrieron una distancia en la C6min menor que los que permanecieron vivos, con medias de 363 m  $\pm$ 60 m y 393 m  $\pm$ 75 m respetivamente ( $p=.017$ ). La velocidad en la C6min, la cual fue diferente entre el grupo de pacientes vivos en comparación con los que fallecieron, siendo de 1.1 m (DE 0.2) y 1.0 m (DE 0.17),  $p=0.009$ , con un IC 95% de 0.02 a 0.15. La tabla 3 resume las características de los pacientes acorde al desenlace clínico (vivo o fallecimiento) en su seguimiento.

Otro resultado a destacar es que los pacientes con disfunción diastólica mediante ecocardiograma presentaron una menor distancia recorrida (356m) en comparación a aquellos sin disfunción diastólica (392m),  $p = .006$ .

El análisis de la curva ROC sugiere un punto de corte de 398 m dando la mayor sensibilidad (73%) y especificidad (48%) para identificar pacientes con riesgo de mortalidad; el área bajo la curva para fue de 0.62 (IC 95% 0.54 - 0.72). Figura 2.

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier mostró una mediana de supervivencia para la cohorte de 42 meses. Figura 3. Al realizar análisis de supervivencia basado en la C<sub>ó</sub>min, los pacientes que recorrieron  $\leq 398$  m tuvieron una menor mediana de supervivencia en comparación con la de aquéllos con una distancia recorrida  $> 398$  m, Log-Rank  $p = 0.003$ . Figura 4.

## **7. DISCUSIÓN**

El paciente con cirrosis presenta disminución de su capacidad física que interfiere con las actividades de la vida diaria y altera su calidad de vida. Factores que contribuyen a una disminución en la capacidad física son el estado nutricional, disminución de la fuerza muscular, sarcopenia, desacondicionamiento, fatiga, así como factores como síndrome hepatopulmonar o cardiomiopatía del cirrótico.

En el presente estudio se observó que la distancia recorrida en la C6min en pacientes con cirrosis descompensada es menor que la reportada para población mexicana sana, distancia que a la vez tiene una correlación inversa con las principales escalas pronósticas de pacientes con cirrosis como son la clasificación Child-Pugh y con el puntaje MELD.

Además de lo previamente mostrado en el estudio de Alameri<sup>29</sup> en que la C6min puede ser usada para valorar la capacidad funcional en pacientes con enfermedad hepática crónica, en el presente estudio se demuestra su utilidad pronóstica en pacientes con cirrosis descompensada. Los pacientes que fallecieron en el seguimiento tuvieron distancia recorrida en la C6min significativamente inferior a aquellos pacientes en los cuales al término de su seguimiento permanecieron vivos.

En el estudio de Carey y colaboradores,<sup>30</sup> se mostró que la distancia en la C6min predice mortalidad en pacientes en lista de espera para THO, teniendo como punto de corte una distancia recorrida de 250 m como punto de corte para identificar pacientes en riesgo de mortalidad pretransplante; en ese estudio se atribuyó valor de 0 metros recorridos para pacientes graves, hospitalizados en terapia intensiva,

considerando dichos autores que el valor de 0 metros refleja su estado funcional en ese momento. Sin embargo, el dar 0 metros a los pacientes graves, incapaces de realizar C6min a nuestro punto de vista tuvo un impacto en el punto de corte de 250 m como riesgo de mortalidad.

En nuestro estudio, para pacientes con cirrosis descompensada, en el que los 189 pacientes contaron con C6min, obtuvimos mediante curva ROC un punto de corte de distancia recorrida en C6min de 398 m para identificar pacientes con riesgo de mortalidad, con una sensibilidad del 73% y especificidad del 48%, con una área bajo la curva de 0.62 (IC 95% 0.54 - 0.72). Las curvas de supervivencia acorde a distancia recorrida en la C6min según el punto de corte obtenido, muestran diferencias claras, estadísticamente significativas que hay diferencias de supervivencia entre los grupos, lo que hace a la C6min una herramienta pronóstica adicional para pacientes con cirrosis hepática descompensada. En concordancia con la capacidad funcional medida con C6min, estudios recientes han demostrado una mayor mortalidad en pacientes en lista de espera con el aumento de la fragilidad,<sup>35</sup> y con un peor estado funcional medido con escala de valoración funcional Karnofsky.<sup>36</sup>

Un hallazgo adicional importante en el presente estudio, de la distancia recorrida en la C6min y su relación con datos de disfunción diastólica mostrados en ecocardiograma. Los pacientes con datos de disfunción diastólica recorrieron una distancia significativamente menor en comparación con aquellos con los que no la presentaban. La reducción en la capacidad física de este grupo de pacientes puede tener relación con disfunción miocárdica, con disminución del volumen

telediastólico del ventrículo izquierdo, característica de la miocardiopatía del cirrótico.

Son necesario nuevos estudios para que evalúen la efectividad de intervenciones de rehabilitación física que mejoren la capacidad funcional de los pacientes con cirrosis descompensada y valorar si mejoran los desenlaces clínicos en esta población.

## **8. CONCLUSIÓN**

La distancia recorrida en la C6min está asociada con mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Con este resultado se demuestra la importancia que tiene la capacidad funcional en el paciente cirrótico y su impacto en los resultados en esta población. La C6min al ser una prueba sencilla, de bajo costo se puede utilizar como una herramienta adicional a las escalas pronósticas habituales de pacientes con cirrosis descompensada.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–61.
2. Schuppan D y Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371: 838-851.
3. Mendez-Sanchez N, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4: 52-55.
4. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L.** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–231.
5. **D'Amico G. Natural history of compensated cirrhosis and varices.** In: **Boyer TD, Groszmann RJ,** editors. *Complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy.* American Association for the Study of Liver Diseases; 2001. 118–123.
6. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 110-122.
7. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34: 46-52.

8. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32: 930-934.
9. Planas R Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40: 823-830.
10. Malinchoc M, Kamath PS Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31: 864-871.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33: 464-470.
12. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002;35: 1282-1284.
13. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37: 897-901.

14. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41: 1282-1289.
15. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, et al. Changes in international normalized ratio (INR) and model for end-stage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 2007;7: 1624-1628.
16. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40: 802-810.
17. Lai JC, Terrault NA, Vittinghoff E, et al. Height contributes to the gender difference in wait-list mortality under the MELD-based liver allocation system. *Am J Transplant* 2010;10: 2658-2664.
18. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, et al. Disparities in liver transplantation before and after introduction of the MELD score. *JAMA* 2008;300: 2371-2378.
19. Myers RP, Shaheen A, Aspinall AI, et al. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2011;54: 462-470.

20. Goldberg DS, Olthoff KM. Standardizing MELD exceptions: current challenges and future directions. *Current Transplantation reports* 2014;1: 232-237.
21. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120: 170-178.
22. Sainz-Barriga M, Baccarani U, Scudeller L, et al. Quality-of-life assessment before and after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37: 2601-2614.
23. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Torax* 2015;74: 127-136.
24. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993;270: 1702-1707.
25. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998;136: 449-457.

26. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134: 746-752.
27. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 487-492.
28. Martinu T, Babyak MA, O'Connell CF, et al. Baseline 6-min walk distance predicts survival in patients awaiting lung transplantation. *Am J Transplant* 2008;8: 1498-1505. G.
29. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, et al. Six minute walk test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13(29): 3996-4001.
30. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2010;16: 1373-1378.
31. Beyer N, Aadahl M, Strange B, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5: 301-309.

32. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 111- 117.
  
33. Veloso-Guedes CA, Rosalen ST, Thobias CM, et al. Validation of 20-meter corridor for the 6-minute walk test in men on liver transplantation waiting list. *Transplantation Proceedings* 2001;43: 1322-1324.
  
34. Luna Padron E, Domínguez-Flores ME, Rodríguez-Pérez A, et al. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000;13: 205-210.
  
35. Lai JC, Feng S, Terrault NA, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14: 1870–1879.
  
36. Orman ES, Ghabril M y Chalasani N. Poor performance status is associated with increased mortality in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14: 1189–1195.

## 10. ANEXOS

<b>Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh</b>			
	1	2	3
Ascitis	Sin ascitis	Leve a moderada (Responde a diuréticos)	Severa (No responde a diuréticos)
Encefalopatía	Sin encefalopatía	Grado I-II	Grado III-IV (o crónica)
Bilirrubina, mg/dl	<2	2-3	>3
Albúmina, gr/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	5-6	7-9	10-15

<b>Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de laboratorio.</b>	
Edad en años, mediana (RIQ)	58 (42 - 58)
Femenino %	55
Etiología de la cirrosis, n (%)	
Hepatitis C	62 (33)
HAI / CBP	47 (25)
Enfermedad hepática alcohólica	23 (12)
Esteatohepatitis no alcohólica	8 (4)
Criptogénica	30 (16)
Otra	19 (10)
IMC kg/m <sup>2</sup> , media (DE)	25.5 (±4.3)
Clasificación Child-Pugh, n (%)	
A	16 (8.5)
B	100 (52.9)
C	73 (38.6)
Puntaje MELD, mediana (RIQ)	14 (12-17)
Hemoglobina gr/dl, media (DE)	11.8 (±2.1)
Creatinina mg/dl, mediana (RIQ)	0.77 (0.62-0.93)
Sodio mEq/L, media (DE)	136.34 (±3.7)
Bilirrubina, mg/dl, mediana (RIQ)	3.0 (1.9-5.2)
Albúmina gr/dl, media (DE)	2.9 (±0.5)

HAI= Hepatitis autoinmune.   CBP: Colangitis biliar primaria

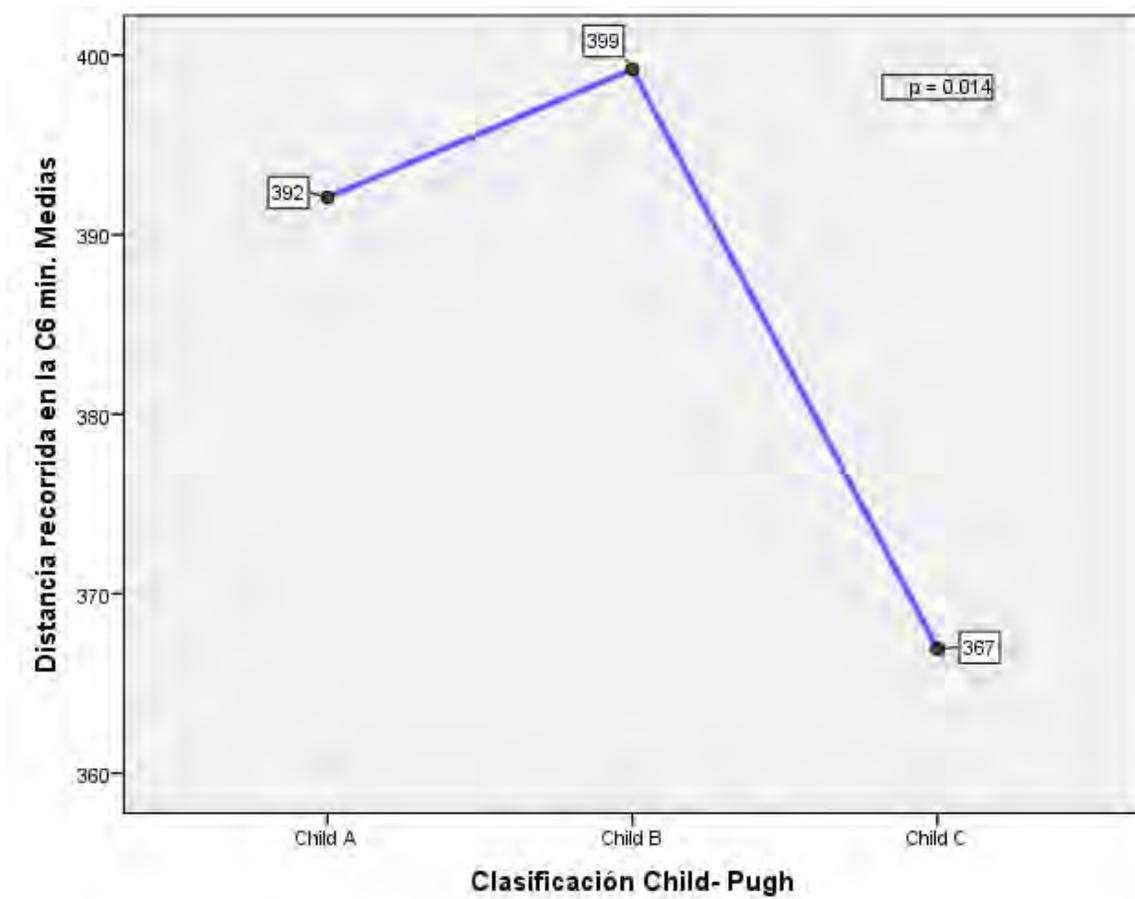
IMC= Índice de masa corporal

<b>Tabla 3. Características de los pacientes acorde a desenlace al seguimiento</b>			
	<b>Vivos, n 145</b>	<b>Fallecidos, n 44</b>	<b>p</b>
Edad años, mediana	50	54	0.06 <sup>a</sup>
Género, femenino, n (%)	81 (56)	23 (52)	0.67 <sup>b</sup>
IMC, Kg/m <sup>2</sup> , media (DE)	25.2 (±4.5)	26.8 (±3.6)	<b>0.04<sup>c</sup></b>
Etiología de la cirrosis, n (%)*			0.80 <sup>b</sup>
Hepatitis C	52 (36)	10 (23)	
Alcohólica	15 (10)	8 (19)	
Esteatohepatitis no alcohólica	6 (4)	2 (5)	
Criptogénica	22 (15)	8 (19)	
Hepatitis autoinmune	11 (8)	3 (7)	
CBP	16 (11)	5 (12)	
Síndrome de sobrepesposición	9 (6)	3 (7)	
Otras	14 (10)	4 (9)	
Child-Pugh, puntos, mediana (RIQ)	9 (3)	10 (2)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
Clasificación Child-Pugh, n (%)			<b>0.011<sup>b</sup></b>
A	15 (10)	1 (2)	
B	82 (57)	18 (41)	
C	48 (33)	25 (57)	
Puntaje de MELD, mediana (RIQ)	14 (4)	16 (6)	<b>0.011<sup>a</sup></b>
Distancia en C6min, metros, media (DE)	393 (75)	363 (60)	<b>0.017<sup>c</sup></b>
Velocidad en C6 min, m/seg, media (DE)	1.1 (0.2)	1.0 (0.17)	<b>0.009<sup>c</sup></b>
Hemoglobina gr/dl, media (DE)	11.8 (2.1)	12.0 (1.9)	0.58 <sup>c</sup>
Creatinina mg/dl, mediana (RIQ)	0.77 (0.32)	0.78 (0.27)	0.11 <sup>a</sup>
Sodio mEq/L, media (DE)	136 (3.5)	136 (4.4)	0.71 <sup>c</sup>
Bilirrubina mg/dl, mediana (RIQ)	2.76 (3.3)	3.84 (4.0)	0.051 <sup>a</sup>

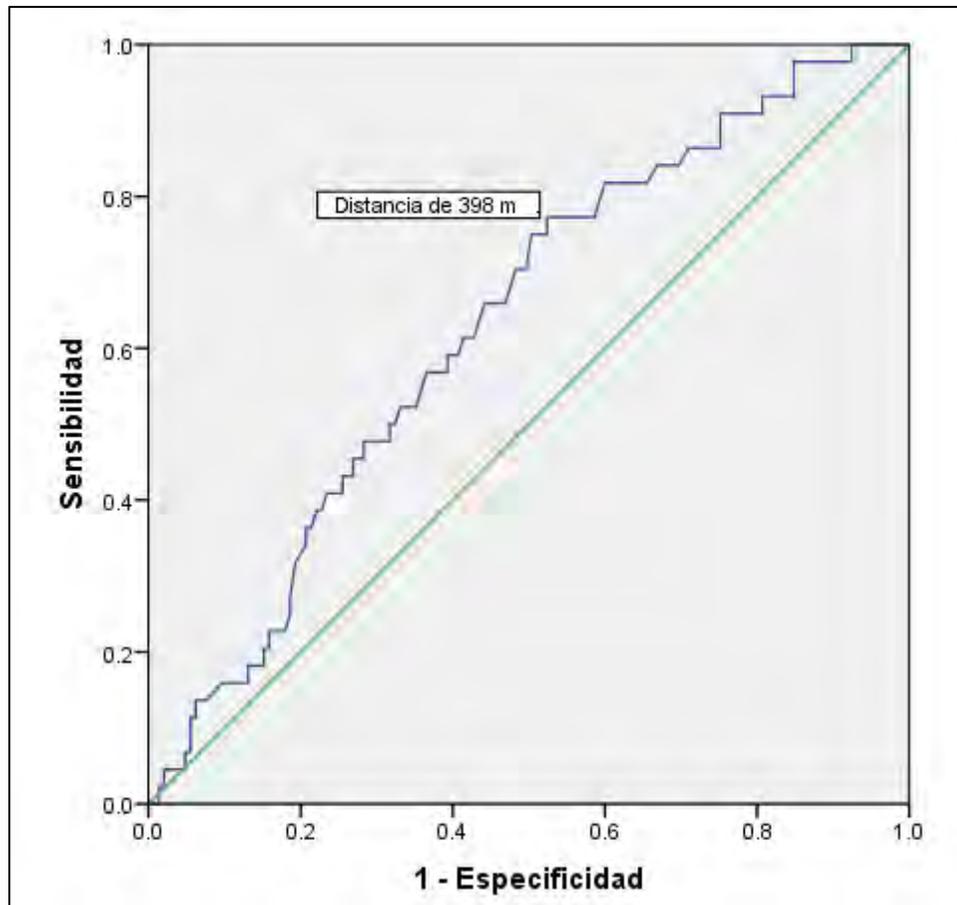
Albúmina, gr/dl, media (DE)	3.1 (0.5)	2.8 (0.6)	<b>0.001<sup>c</sup></b>
INR, mediana (RIQ)	1.3 (0.2)	1.3 (0.4)	.06 <sup>a</sup>

\* Etiología registrada en 188 de los 189 pacientes.

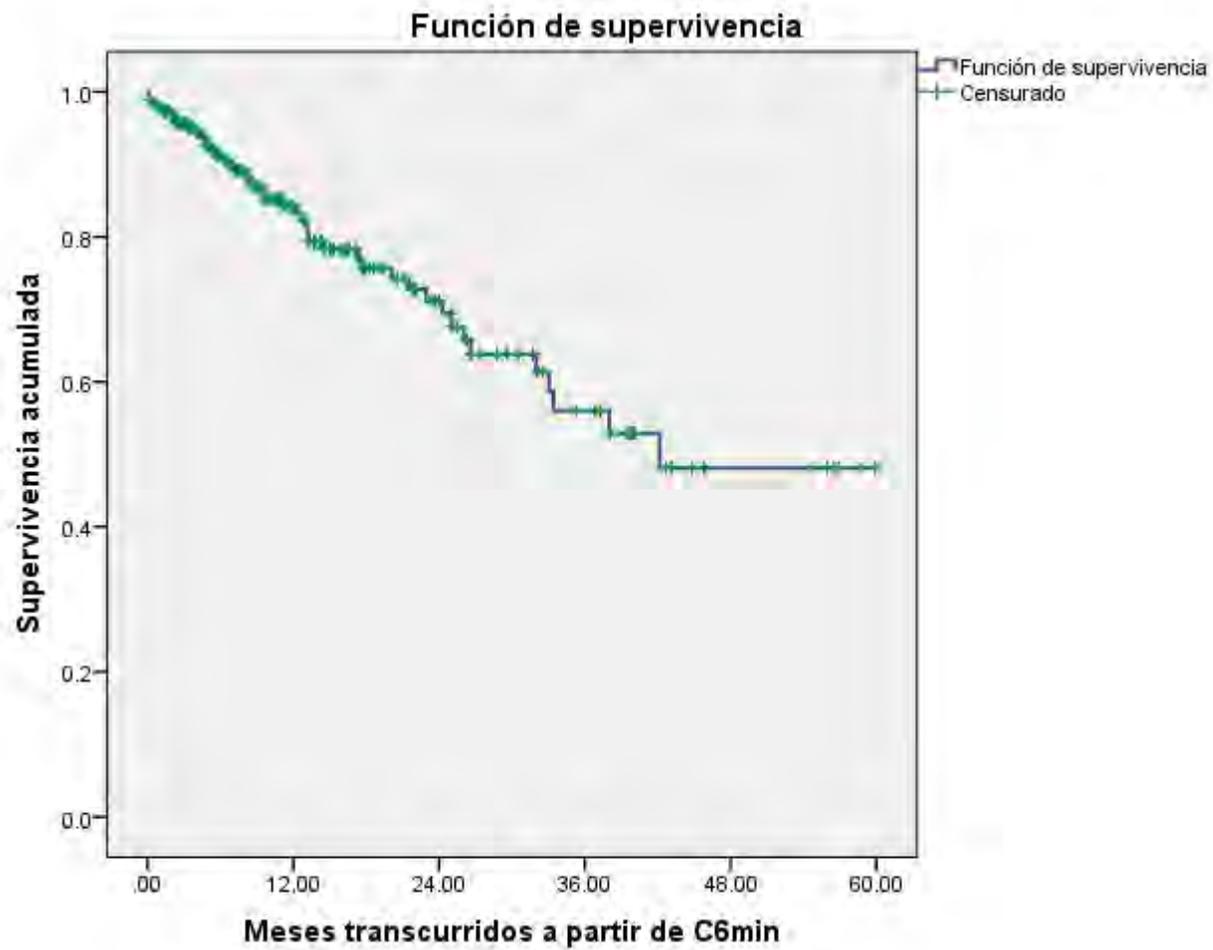
- a. Prueba U de Mann-Whitney.
- b. Prueba Chi-cuadrada.
- c. Prueba "T de Student".



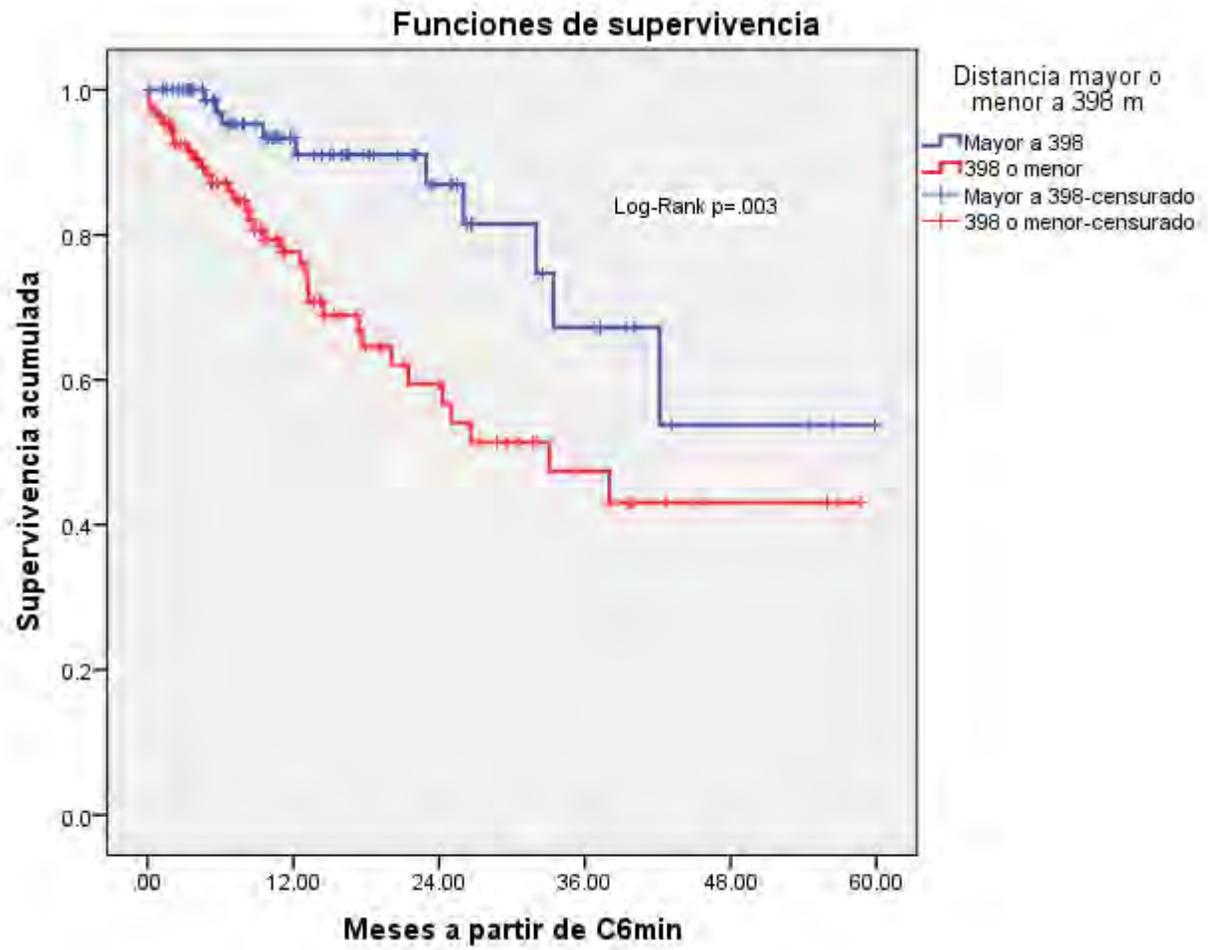
**Figura 1.** Distancia recorrida en C6min acorde a clasificación Child-Pugh.



**Figura 2.** Curva ROC de la distancia en la C6min. Un valor de corte de 398 m tuvo la mayor sensibilidad (73%) y especificidad (48%) para identificar pacientes con riesgo de mortalidad.



**Figura 3.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de toda la cohorte



**Figura 4.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier basado en distancia recorrida en  $C6 \text{ min} \leq 398 \text{ m}$  y  $>398 \text{ m}$ .