



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

"LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA SE ASOCIA CON LA ALTERACIÓN DE LA PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS Y A UNA MAYOR MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DR. SERGIO GABRIEL MUÑOZ MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



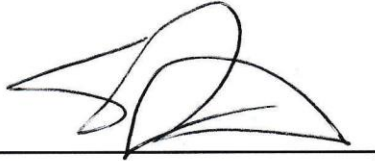
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

“LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA SE ASOCIA CON LA ALTERACIÓN DE LA PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS Y A UNA MAYOR MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA”

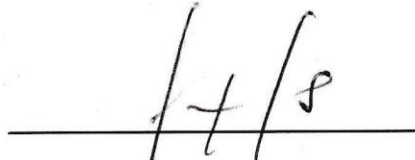


Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

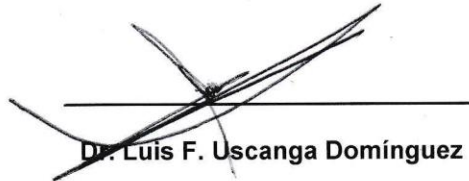


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



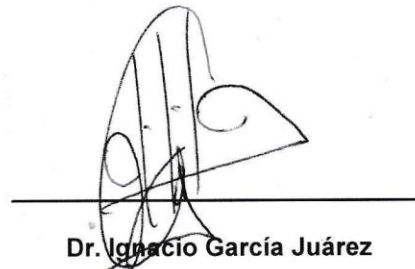
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor titular del curso de Gastroenterología



Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Jefe del departamento de Gastroenterología



Dr. Ignacio García Juárez

Tutor de Tesis

CONTENIDO

1. Marco teórico
2. Justificación
3. Objetivos
4. Metodología
5. Análisis estadístico
6. Resultados
7. Discusión
8. Conclusión
9. Bibliografía
10. Anexos

1. MARCO TEÓRICO

Existen múltiples enfermedades hepáticas crónicas que independientemente de su fisiopatología (p.ej.: colestasis, necroinflamación) el daño producido en el parénquima hepático sigue una vía final común con el depósito de colágeno y que con la progresión de la enfermedad al cabo de varios años se produce la formación de nódulos de regeneración y un estadio de fibrosis avanzada con distorsión de la arquitectura hepática, conocido como cirrosis hepática. El desarrollo de estos cambios a nivel del parénquima hepático se traduce clínicamente como un aumento de la resistencia al paso del flujo de la sangre a nivel de la vena portal, situación que origina la hipertensión portal y conlleva al desarrollo de las complicaciones propias de la cirrosis hepática: Encefalopatía hepática, várices esofágicas y ascitis. (1)

Las principales causas de cirrosis hepática son por la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC), enfermedad hepática alcohólica y enfermedad hepática no alcohólica (conocida como NASH por sus siglas en inglés: Non-alcoholic steatohepatitis), actualmente se considera a esta última como una de las causas más importantes y que en el futuro cercano será la primera causa de cirrosis hepática e indicación de trasplante hepático en occidente. (2) Otras causas menos frecuentes de hepatopatía crónica son las enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria; síndrome de sobreposición), enfermedad de Wilson, hemocromatosis hereditaria y deficiencia de alfa-1 antitripsina. (3)

No existen estudios adecuados para evaluar la epidemiología de forma fidedigna en México, sin embargo, en un reporte del año 2000 se encontró a las enfermedades hepáticas como la 5° causa de muerte, principalmente en población de adultos jóvenes entre 35 y 55 años de edad. En esta encuesta se encontró como causas de hepatopatía más frecuente a la secundaria por alcohol y por hepatitis viral. Sin embargo, en estudios se estima que para el año 2020 existirán 1,498,096 personas afectadas por hepatopatía crónica y para el año 2050 aumentará la cifra a 1,866,613, siendo la etiología predominante por enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) (2, 4)

La historia natural de la cirrosis es con un inicio en fase asintomática, denominada cirrosis compensada en la cual no se han desarrollado las complicaciones típicas de la cirrosis derivadas del aumento de la hipertensión portal, sin embargo este cuadro no es lo más frecuente dentro de la presentación clínica y usualmente el paciente acude a valoración médica derivado de la presencia de alguna de las complicaciones de la hipertensión portal como por ejemplo, debut con ascitis, encefalopatía hepática o sangrado de tubo digestivo alto variceal.

Si el paciente se identifica en una fase temprana de la cirrosis hepática, dentro de la fase compensada, se vigila al paciente con estudios dirigidos para identificar la progresión de la

hepatopatía a estados más avanzados, la presencia de estas complicaciones marca la transición a la cirrosis descompensada la cual presenta una tasa de 5 a 7% por año (5,6)

La importancia de esta división entre pacientes con estado compensado y descompensado es que la supervivencia a 2 y 5 años es muy distinta, siendo del 50% a 2 años en pacientes que presentan descompensación, en comparación de una supervivencia de hasta 12 años en el estado de cirrosis compensada. (5)

Otra forma de poder determinar la gravedad de una hepatopatía, predecir la supervivencia y la necesidad de un trasplante hepático es mediante escalas validadas como son la clasificación de Child-Pugh y el puntaje MELD (por sus siglas en inglés: Model of End-Stage Liver Disease), siendo la primera más limitada por su naturaleza subjetiva con variabilidad interobservador a comparación de la segunda que se basa en variables objetivas de laboratorio, pero que tiene sus limitaciones que veremos más adelante.

La clasificación de Child-Pugh incluye 5 variables: Albúmina sérica, bilirrubina total, INR (siglas en inglés: International Normalized Ratio), grado de ascitis y grado de encefalopatía hepática. Mediante la presencia de estas variables y el puntaje asignado a cada uno (va del 1 al 3) se obtiene un puntaje de la suma total con un puntaje mínimo de 5 y máximo de 15. Mediante este puntaje se clasifica al paciente dentro de una de las 3 clasificaciones de Child-Pugh, cada una de estas presenta un pronóstico de supervivencia a 1 y 2 años. (Tabla 1) (7)

Esta escala presenta muchas limitaciones a la hora de clasificar a todos los pacientes ya que tiene parámetros subjetivos y originalmente las variables y los valores asignados a cada una se seleccionaron de forma empírica. Otra limitante de la clasificación de Child-Pugh es que se considera a todas las variables como iguales, se les da el mismo peso pronóstico, sin embargo, en estudios posteriores para desarrollar escalas más fidedignas como es el MELD, se encontró que existen diferencias entre las diferentes variables, ya por ejemplo el INR es hasta 3 veces mayor en cuanto a pronóstico adverso en comparación a otros como la bilirrubina.

El MELD se desarrolló en el año 2000, inicialmente para determinar el pronóstico posterior a la colocación de un cortocircuito intrahepático transyugular (8). Dentro del análisis de este estudio se encontró mediante un modelo multivariado que la creatinina sérica, bilirrubina total, INR y etiología de cirrosis eran las variables pronósticas más importantes. Con lo anterior, se desarrolló el modelo a base de algoritmos matemáticos con lo cual se le dio un peso específico a cada variable en el riesgo de mortalidad posterior al procedimiento antes comentado. Posteriormente se decidió probar el modelo en pacientes que ingresan a una lista de trasplante para determinar el riesgo de mortalidad a los 3 meses del ingreso a la lista de espera (9), con lo cual se determinó superior para predecir mortalidad en esta población. Gracias a esto actualmente se utiliza el puntaje de MELD para

determinar que paciente se beneficia de un trasplante hepático y para poder priorizar a los pacientes dependiendo de su riesgo de muerte temprana. Más adelante se simplificó y optimizó al quitarle el parámetro de etiología de cirrosis y agregarle el nivel de sodio sérico. El puntaje va de 6 a 40 puntos, siendo mayor gravedad a mayor puntaje, en la actualidad por múltiples estudios, se ha demostrado que el punto de corte de MELD ≥ 15 puntos es adecuado para determinar que paciente se podría beneficiar de recibir un trasplante hepático y desde el año 2002 se utiliza a nivel global como herramienta para decidir ingresar a una lista de trasplante hepático y priorizar dentro de la lista a los pacientes más graves.

Aunque la escala MELD supera a la clasificación de Child-Pugh para establecer el pronóstico de mortalidad, no es infalible, ya que existen escenarios que esta escala de MELD no toma en consideración y en general puede subestimar el riesgo de mortalidad, como por ejemplo en las mujeres que presentan menor masa muscular y por lo tanto menores niveles de creatinina sérica, situación que se refleja a un menor puntaje de MELD a pesar de probablemente tener una misma función hepática que su contraparte masculino y tener menos probabilidad de llegar a ser candidatas a un trasplante hepático con mayores tasas de mortalidad (aproximadamente 15% más mortalidad y 12% menos probabilidad de trasplante hepático en comparación a hombres). Además de las variaciones posibles de las variables que se determinan en los diferentes laboratorios con diferencias que pueden ir hasta >25% en algunas ocasiones. (10-13)

Por lo tanto, estas dos herramientas para catalogar el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática pueden presentar limitantes importantes y se requieren nuevas estrategias para poder clasificarlos adecuadamente para así priorizar el trasplante hepático hacia aquellos que presentan un grado de hepatopatía más avanzado.

Así mismo, un aspecto importante a considerar en el seguimiento y que puede establecer un pronóstico en la sobrevida y posterior a un trasplante hepático es la capacidad funcional del paciente, ya que se ha visto que los pacientes con menor capacidad funcional presentan una mayor mortalidad en comparación a pacientes con mejor capacidad funcional. (14, 15) En los últimos años se han desarrollado múltiples herramientas para establecer la capacidad funcional de los pacientes con cirrosis hepática (16), pero actualmente continúan en valoración para poder incluirlos dentro de la evaluación para trasplante hepático.

Una forma sencilla, de bajo costo, objetiva y rápida que se ha usado en otras etiologías como EPOC, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca y candidatos a trasplante de pulmón como predictor independiente de morbi-mortalidad es la caminata de 6 minutos (C6M) (17-21), esta prueba tiene la ventaja de evaluar indirectamente la reserva cardiorrespiratoria y estado de fragilidad de los pacientes, evalúa la capacidad y reserva funcional al someter al paciente a una prueba de ejercicio controlada. Ha demostrado buena reproducibilidad entre estudios, se realiza mediante la distancia

máxima que un individuo puede recorrer en un periodo de 6 minutos caminando tan rápido como le sea posible, con la facilidad de poder realizarla incluso en el pasillo del consultorio. (22)

Existen pocos estudios que hayan evaluado a la C6M en el contexto de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Sin embargo, ya cada vez es más conocido que tiene una gran utilidad en pacientes en evaluación para trasplante hepático, ya que los pacientes con menores metros caminados presentan mayor mortalidad durante el tiempo de espera en una lista para trasplante hepático. (23,24,25)

Otro componente que juega dentro de los factores que establecen la capacidad funcional del paciente es la presencia de cardiomiopatía en la cirrosis hepática, esta se deriva de las mismas alteraciones circulatorias vistas en las complicaciones de descompensación hepática (várices esofágicas, ascitis y encefalopatía hepática), todo por la vasodilatación esplácnica significativa que ocasiona cambios hemodinámicos en el paciente con cirrosis hepática. (26) Estos cambios ocasionan una activación exagerada del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y liberación de vasopresina, lo cual ocasiona un aumento del volumen plasmático y persistencia de un estado hiperdinámico. La cardiomiopatía del cirrótico incluye la presencia de alteraciones de la contractilidad con disfunción sistólica, disfunción diastólica (DD) ventricular izquierda y anomalías electromecánicas. La DD es un evento temprano de la cardiomiopatía del cirrótico que indica disfunción cardíaca incluso antes de presentar disfunción sistólica, es frecuente en la cirrosis hepática con una prevalencia de 30 a 50% según la serie y se ha visto que puede alterar el pronóstico de los pacientes. (27, 28) Los cambios observados en la DD derivan de la hipertrofia, fibrosis y edema subendotelial del miocardio, todo lo cual produce una disminución de la complianza ventricular, rigidez de la pared con disminución de la relajación del ventrículo izquierdo y un llenado anormal de los ventrículos, todas estas alteraciones se perciben como un bajo gasto por lo cual existe la activación del SRAA (lo cual parece participar en la inducción de fibrosis hepática y cardíaca), con retención de sodio y agua. (26, 29, 30, 31)

La DD se ha reconocido en varios estudios en pacientes con enfermedades crónicas y específicamente en cirrosis hepática, como un predictor de desenlaces clínicos adversos posterior al trasplante hepático. (30,32) Se ha tratado de establecer si la gravedad por Child-Pugh de se relaciona con la presencia de DD sin embargo los hallazgos en estudios han sido contradictorios, pero siendo constante que no hay una relación con la etiología de la enfermedad. (28,31,33-35) A nuestro conocimiento los estudios realizados a la fecha sobre DD en pacientes con cirrosis hepática en promedio presentan poblaciones de estudio menores a 100 pacientes.

La evaluación de la presencia de DD se realiza mediante ecocardiografía mediante los criterios de Montreal establecidos en 2005: Presencia de un índice de llenado diastólico temprano-tardío (E/A) <1, tiempo de desaceleración prolongado (>200 msec) y tiempo prolongado de relajación

isovolumétrica (>80 mseg). El parámetro más usado para estimar la función diastólica es mediante el índice de llenado diastólico temprano-tardío (E/A), el cual es fácil de obtener, pero puede ser sujeto a errores operador dependiente. En la actualidad y en la mayoría de los estudios realizados se toma al índice E/A <1 como criterio diagnóstico para catalogar a los pacientes con DD. (36)

A la fecha no existen estudios que evalúen la relación entre DD y la C6M en pacientes con cirrosis hepática descompensada candidatos a trasplante hepático. Existe un estudio de El-Sayed (37) en el cual se evaluó la DD y la C6M en pacientes con hipertensión arterial sistémica, encontrando que los pacientes con DD presentaron significativamente menos metros caminados en la prueba de C6M, pero sin explorar desenlaces de supervivencia a largo plazo.

2. JUSTIFICACIÓN

El protocolo de evaluación del paciente con cirrosis hepática con indicación para trasplante hepático incluye la realización de la prueba de C6M y de la evaluación mediante ecocardiograma en la que incluye la búsqueda de DD. Como se mencionó ambos estudios han demostrado su utilidad para predecir mortalidad en esta población, pero no se ha investigado si tienen alguna relación en desenlaces clínicos.

Actualmente se desconoce el papel pronóstico que pudiera tener la coexistencia de la DD y una C6M alterada en pacientes con cirrosis descompensada candidatos a trasplante hepático, razón por la que se propuso realizar el presente estudio.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar si existe asociación entre la distancia recorrida en la C6M, la presencia de DD y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Objetivos específicos:

- Valorar la correlación entre la distancia recorrida en la C6M y DD con 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 si existe asociación entre la presencia de DD y mortalidad.
- Mostrar diferencias entre grupos si en su seguimiento continuaron vivos, fallecieron o recibieron un trasplante hepático.

4. METODOLOGÍA

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 noviembre 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 evaluación para trasplante hepático.
- Pacientes candidatos a trasplante hepático que hayan iniciado el protocolo de evaluación y contaran con una prueba de C6M y un ecocardiograma reciente no mayor a 6 meses de diferencia con respecto a la C6M.
- 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 o alteraciones estructurales cardíacas (p.ej: valvulopatía significativa).

- Presencia de derrame pericárdico.
- Pacientes sin seguimiento clínico posterior a la realización de la prueba de C6min y/o ecocardiograma.

Caminata de 6 minutos:

El protocolo para la realización de la C6M tiene como objetivo la medición de la distancia máxima que un individuo puede recorrer en un periodo de 6 minutos, caminando a la mayor velocidad que le sea posible. (22) Esta prueba tiene la facilidad que se puede realizar en un pasillo de superficie plana con una longitud de 30 metros, el cual sea reservado para este fin y no existan interrupciones de personas cruzando durante la realización de la prueba. Puede ser realizada por cualquier persona capacitada para su aplicación.

En nuestro centro se realiza acorde a las recomendaciones de las guías ATS (38), con la modificación de la longitud del pasillo que es de 20 metros y que ya ha sido validado en población con cirrosis hepática. (39) La aplicación es realizada por técnicos y el equipo de enfermería del servicio de Neumología, quienes están entrenados para la aplicación de la prueba de C6M y estuvieron cegados del estudio.

La prueba consiste en pedirle al paciente caminar la mayor distancia a la mayor velocidad que le sea posible durante un periodo de 6 minutos. Se solicita a los pacientes que se detengan y avisen en caso de presentar dolor, disnea o cualquier otro síntoma que incapacite para continuar la prueba. Cada minuto se dan estímulos verbales mediante frases estandarizadas que son iguales en todos los pacientes independientemente la forma en que realizan la prueba. Se realiza la medición de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno con pulsioxímetro digital en reposo previo a la prueba y al finalizar la misma, además se realiza la determinación de la sensación subjetiva de disnea y fatiga mediante la escala de Borg modificada.

Existen un estudio en población mexicana sana en el que se determinó una C6M normal con una distancia media recorrida de 605 m \pm 56 m para los hombres y 563 m \pm 57 m para mujeres. (40)

Un estudio mexicano en pacientes en protocolo para trasplante hepático determinó que el punto de corte de 398 metros en la prueba de C6M tiene una sensibilidad del 73%, especificidad del 48% y un área bajo la curva de 0.62 (IC 95% 0.54 – 0.72) para identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad. (23)

Ecocardiograma

La realización de ecocardiograma se realiza en todos los pacientes que ingresan al protocolo de evaluación para trasplante hepático, éste se realiza en el Departamento de Cardiología de nuestro hospital por médicos especialistas ecocardiografistas. El estudio se lleva a cabo con el paciente en reposo en posición decúbito izquierdo mediante los ecocardiogramas modelo: Philips Le33, Vivid VT9 (General Electric) y Vivid Xd-clear (General Electric), realizándose de forma transtorácica con evaluación estructural completa y con realización de evaluación con contraste burbujas para cortocircuitos.

En las últimas guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la guías de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular determinar criterios para la evaluación de la presencia de disfunción diastólica en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal:

- i. Promedio $E/e' > 14$
- ii. Velocidad septal $e' < 7$ cm/s o una velocidad lateral $e' < 10$ cm/s
- iii. Velocidad tricúspidea > 2.8 m/s
- iv. Índice del volumen atrial izquierdo (LAVI por siglas en inglés) > 34 ml/m²

La presencia de uno de tres de los criterios principales (1, 3 y 4) clasifica a la disfunción diastólica como grado I y la presencia de ≥ 2 criterios como una disfunción diastólica grado II. (41) Para fines de este estudio no se realizó división entre los grados, únicamente se definió disfunción diastólica como presencia o no de la misma en el ecocardiograma a criterio del especialista en ecocardiografía.

Recolección de datos:

De todos los pacientes incluidos para el estudio, se recolectó datos demográficos, clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos del expediente clínico. Tomados al momento o cercanos (< 6 meses) a la C6M.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis se realizó inicialmente de forma general para toda la población, posteriormente se dividió según los objetivos principales y secundarios antes mencionados, así mismo, se realizó un análisis por grupos: 1) C6M normal y sin DD, 2) Presencia solo de DD, 3) Presencia solo de C6M alterada y 4) Presencia de C6M alterada y DD.

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). Las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentajes).

Se determinó la normalidad de la muestra en valores cuantitativos mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov.

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 evaluó la mortalidad con desenlaces dicotomizados (vivo/Muerto) y se compararon los porcentajes entre los grupos con prueba de Chi cuadrada. Se realizó el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, definido con el tiempo transcurrido desde la fecha de la prueba de C6M hasta la muerte o la última consulta de seguimiento. Se utilizó la prueba Log-Rank (Mantel-Cox) para comparar las curvas de supervivencia, graficadas mediante curvas de Kaplan-Meier, entre los grupos acorde a la distancia recorrida y presencia o no de disfunción diastólica.

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 205 pacientes con cirrosis hepática descompensada cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Al momento de la prueba de la C6M, la mediana de edad fue 50 ± 11.8 años. La mayoría fueron mujeres (56.6%), con una media del IMC de 25.5 ± 4.5 kg/m².

La principal etiología de la cirrosis fue infección por virus de hepatitis C en el 32.7%, seguida de enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria) en el 28%, siendo la etiología criptogénica el 16%.

La mayoría de los pacientes se encontraban con una hepatopatía clasificada como Child-Pugh B (58%), mientras que en Child-Pugh C el 35.1% y Child-Pugh A el 6.8% de los pacientes. La media del puntaje MELD al momento de la caminata fue de 14.6 ± 4.2 . Las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes al momento de la C6M 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 387 ± 77 m. Conforme a lo esperado, la distancia recorrida por los hombres fue mayor con una media de 408 ± 73 m, en comparación con las mujeres las cuales caminaron una distancia media de 371 ± 77 m ($p < 0.001$). Estos hallazgos demuestran valores inferiores a lo reportado en población mexicana sana (hombres 605 ± 56 m, mujeres 563 ± 57 m). (40)

No hubo relación entre la distancia recorrida y la edad, peso, IMC, presión arterial media previo a la caminata y uso de beta bloqueador.

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 368.7 ± 67 m), mientras que la media para pacientes en Child-Pugh B fue de 398.9 ± 74 m y A fue de 386.5 ± 128 m ($p = 0.03$) y con el puntaje de MELD encontrando que los pacientes presentaron menores metros en la prueba de C6M a mayor puntaje de MELD (**Figura1**), así como los pacientes con MELD ≥ 15 puntos presentaron un mayor porcentaje de pacientes con una C6M ≤ 398 m en comparación con los pacientes con MELD < 15 puntos, 66.3% vs 50.5%, $p = 0.02$.

Disfunción diastólica

Se encontraron 52 pacientes (25.4%) con disfunción diastólica (DD) por ecocardiograma, en los cuales se evidenció una prueba de C6M menor que en los pacientes sin DD, 364.2 ± 75.1 m vs 395.3 ± 77.2 m, $p = 0.011$ (**Figura 2**) y se encontró una mayor prevalencia de DD a mayor grado de descompensación hepática por clasificación de Child-Pugh, sin diferencia significativa, $p = 0.64$. (**Figura 3**)

No se encontraron diferencias en la presencia de DD por etiología, gravedad de hepatopatía por clasificación de Child-Pugh o MELD, así como tampoco se encontró una diferencia en la mortalidad en pacientes con DD por etiología.

Supervivencia

Durante una mediana de seguimiento de 11.7 (0.1 – 59.8) meses, 45 pacientes fallecieron (22%), 94 (45.9%) recibieron un trasplante hepático.

Los pacientes que fallecieron presentaron menor distancia recorrida en la prueba de C6M en comparación de los pacientes vivos al final del estudio (362 ± 58.1 vs. 394.65 ± 81.1 m, $p=0.007$), así mismo presentaron una menor velocidad en la prueba (1.09 m/seg vs 1.00 m/seg, $p=0.002$).

De los pacientes que fallecieron, 13 (28%) presentaron DD, estos pacientes presentaron menos metros recorridos en la prueba de C6M en comparación a los metros que presentaron los pacientes vivos al final del seguimiento (337.8 ± 58.9 vs. 373.1 ± 78.4 m, $p=0.14$) y presentaron una menor velocidad en la prueba (0.9 m/seg vs 1.04 m/seg, $p=0.11$).

No se encontraron diferencias de mortalidad por edad, género, IMC, etiología de cirrosis, niveles séricos de creatinina, hemoglobina, sodio, uso de beta bloqueo o por la presencia de DD (24.4% vs 28.9%, $p=0.53$); pero si se encontraron diferencias en mortalidad en las cifras de bilirrubina (2.9 mg/dl vs 3.9 mg/dl, $p = 0.03$), niveles séricos de albúmina (3.0 g/l vs 2.7 g/l, $p = 0.003$) y puntaje MELD ≥ 15 vs < 15 puntos (29.6% vs 15%, $p = 0.011$). (**Tabla 3**) Se evidenció una mayor mortalidad en pacientes con clasificación Child-Pugh B con una C6M ≤ 398 m (25.8%) en comparación a > 398 m (10.5%), $p = 0.032$; diferencia no encontrada en el grupo de Child-Pugh C. Este hallazgo se mantuvo al combinar la presencia de una prueba de C6M ≤ 398 m más presencia de DD, encontrando que la mortalidad en pacientes con Child-Pugh B es mayor en comparación al resto de pacientes (37.5% vs 15.5%, $p = 0.035$), sin encontrar esta diferencia en pacientes con Child-Pugh C.

En el análisis de supervivencia en primer lugar se encontró que no existió diferencia entre si existió presencia de DD o no (**Figura 4**), pero si con una diferencia significativa con una menor supervivencia en los pacientes que presentaron una C6M alterada (≤ 398 m) (**Figura 5**). Al analizar el efecto de la

DD sobre la supervivencia al asociarse a la C6M, se encontró que existe una mayor mortalidad en los pacientes que presentaron DD asociada a una C6M alterada en comparación a pacientes con DD o C6M de forma aislada (**Tabla 4**), sin embargo, sin alcanzar una diferencia significativa. (**Figura 6**). Solo se encontró una defunción en el grupo de pacientes que no presentaron DD y una prueba de C6M normal.

7. DISCUSIÓN

En la actualidad existe evidencia que apoya la utilidad de la evaluación de la capacidad funcional en los pacientes con cirrosis hepática, con lo cual se puede detectar pacientes con un aumento del riesgo de mortalidad, el cual podría no evaluarse adecuadamente mediante el resto de las escalas convencionales utilizadas en la práctica diaria, una forma de evaluar la capacidad funcional en esta población es mediante la prueba de C6M (24, 30) misma que se asocia al estado cardiovascular del paciente. (26)

En el presente estudio se observó una menor distancia recorrida en la prueba de C6M en pacientes con cirrosis descompensada en comparación a población mexicana sana, hallazgo que correlaciona con los encontrados en estudios previos (23, 40), así mismo la distancia recorrida se correlacionó a la inversa con las escalas de gravedad como Child-Pugh y MELD, lo que se traduce en que a menor distancia recorrida existe un mayor grado de hepatopatía.

En búsqueda del objetivo principal, se describieron las diferencias entre los grupos con y sin disfunción diastólica, su asociación con la prueba de C6M y con la mortalidad, sin embargo, aunque se encontró una mayor mortalidad en pacientes con una prueba de C6M alterada (<398 m) y presencia de disfunción diastólica, parece que el mayor peso en los desenlaces importantes son asociados a una menor distancia recorrida en la prueba de C6M con una menor participación del estado de disfunción diastólica. En el estudio de Márquez et al. (23), se describió que el corte de <398 m en la prueba de C6M tiene un área bajo la curva de 0.62 (IC 95% 0.54 – 0.72) con una sensibilidad de 73% y especificidad de 48% para identificar el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada por lo cual se utilizó para analizar los resultados en este estudio.

En cuanto a la disfunción diastólica, se encontró una menor prevalencia a la descrita en la literatura (25.4% vs 30 – 50%) (27, 28), sin embargo, esto no se explica por sesgo de selección ya que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaban una hepatopatía avanzada en protocolo para trasplante hepático (93%), por lo que consideramos fue una muestra adecuada con un buen número de sujetos de estudio para poder representar esta prevalencia.

Como se ha descrito en otros estudios previos, no se pudo encontrar una asociación entre la presencia de disfunción diastólica con la etiología de la cirrosis hepática o gravedad de la hepatopatía por Child-Pugh o MELD (aunque con una tendencia a mayor prevalencia a mayor gravedad de hepatopatía) y su presencia en asociación a una menor distancia recorrida en la prueba de C6M no presentó un aumento significativo de la mortalidad.

La mortalidad global fue del 22% (sin poder comparar este resultado adecuadamente con otros estudios) sin presentar diferencia en edad, género, IMC, etiología, creatinina sérica o uso de betabloqueo; pero con mayor mortalidad en pacientes con mayores cifras de bilirrubina e INR y

menores cifras de albúmina, lo cual es de esperar ya que son los valores utilizados en las escalas convencionales para evaluar la función hepática (p.ej: MELD). Así mismo se encontró una mayor mortalidad en pacientes con una menor distancia recorrida en la prueba de C6M y en aquellos con una velocidad promedio menor como se ha reportado en otros estudios. (23,24,25)

La mortalidad no se afectó por la presencia de disfunción diastólica, pero estos pacientes presentaron menores distancias en la prueba de C6M en comparación a los pacientes sin disfunción diastólica, lo cual podría traducir que la disfunción diastólica participa dentro de los componentes que reflejan la capacidad funcional de un individuo y aunque de forma aislada no traduce un aumento del riesgo de mortalidad en este estudio, probablemente falta un estudio con un mayor número de pacientes ya que los grupos de pacientes con disfunción diastólica aislada (con C6M normal) y de pacientes con DD + C6M alterada son los que menos sujetos tienen, en comparación con el grupo de prueba de C6M alterada el cual representa la mayor parte de la población (hasta 61%) y podría generar que los resultados presenten un sesgo de interpretación.

Se encontró diferencia de distancia recorrida según la gravedad de hepatopatía, con una menor distancia a pacientes con Child-Pugh C con 368.7 ± 67 m y más pacientes con una caminata < 398 m con puntaje de MELD > 15 , hallazgo visto en estudios previos.

En un sub-análisis se encontró una mortalidad mayor en pacientes con Child-Pugh B asociado a valores bajos de capacidad funcional en la prueba de C6M con < 398 m recorridos en comparación con pacientes Child-Pugh B con una distancia > 398 m (6 pacientes vs 16 pacientes, $p = 0.03$), lo cual no se encontró en pacientes con hepatopatía Child-Pugh C; hallazgos que se mantuvieron en los grupos de pacientes con una distancia < 398 m en la prueba de C6M con presencia de disfunción diastólica. Lo anterior puede ser secundario a que los pacientes con clasificación Child-Pugh C presentan un mayor porcentaje de trasplante hepático en comparación a pacientes con clasificación Child-Pugh B (39% vs 55.5%, $p = 0.026$). Sin embargo, aunque no se encontraron diferencias de los valores de la C6M y de la velocidad en la C6M entre pacientes que fallecieron y los vivos con Child-Pugh C, estos pacientes tenían peores puntajes de capacidad funcional en la C6M y velocidad de la C6M en comparación a pacientes Child-Pugh B (368.7 ± 67.8 m vs 398.9 ± 74.3 m, $p = 0.005$ y 1.02 ± 0.1 seg/m vs. 1.1 ± 0.2 seg/m, $p = 0.006$). La importancia de este resultado es que los pacientes Child-Pugh B y una peor capacidad funcional medida por la C6M (\pm disfunción diastólica) podría ayudar a identificar un mayor riesgo de mortalidad en comparación a los pacientes con el mismo grado de hepatopatía pero con una mejor capacidad funcional, a diferencia de los pacientes con Child-Pugh C, en los cuales parece que todos presentan mala capacidad funcional y el riesgo de mortalidad es principalmente por el estado funcional hepático (aunque faltan estudios que demuestren el efecto independiente de la capacidad funcional en este grupo de pacientes ya que existen diversos métodos

descritos para evaluarla y deberán conjuntarse para una visión global del estado real del paciente y pronóstico para priorizar el trasplante hepático).

Uno de los puntos importantes a recalcar, es que en este estudio solo se encontró una defunción en el grupo de pacientes que no presentaron disfunción diastólica con una prueba de C6M normal (3.7% de 27 pacientes) el cual tenía una clasificación Child-Pugh B. Lo anterior podría orientar a un buen pronóstico en el seguimiento de los pacientes que se presentan con una prueba de C6M con una distancia recorrida ≥ 398 m sin disfunción diastólica, para brindarle una mayor prioridad a pacientes con peores marcadores de capacidad funcional.

En resumen, al igual que otros estudios, no se encontró una mayor mortalidad en pacientes con disfunción diastólica (26,31,37), pero faltan estudios para poder comparar adecuadamente la presencia de DD contra una prueba de C6M alterada (o su combinación) como herramienta pronóstica. Por ahora la prueba de C6M con una distancia recorrida < 398 m (asociada o no a disfunción diastólica) parece ser una buena herramienta independiente para valorar la capacidad funcional y riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada, específicamente pacientes con Child-Pugh B.

A nuestro conocimiento este estudio tiene varias fortalezas; 1) Cuenta con el mayor número de pacientes con cirrosis hepática descompensada (solo 6.8% con Child-Pugh A) para evaluar la mortalidad asociada a la presencia de disfunción diastólica, 2) Es el estudio más grande que evalúa la prueba de C6M como parámetro de capacidad funcional y riesgo de mortalidad y 3) No hay estudios previos que hayan evaluado la combinación de la prueba de C6M y la presencia de disfunción diastólica para describir desenlaces en un seguimiento a largo plazo como se realizó en este estudio.

En vista hacia el futuro, serán necesarios estudios para evaluar la efectividad de intervenciones en rehabilitación física para mejorar la capacidad funcional de los pacientes con cirrosis hepática descompensada y así mejorar los desenlaces clínicos como mortalidad y necesidad de trasplante hepático.

8. CONCLUSIONES

Los pacientes con una prueba de C6M con distancia reducida presentaron mayor mortalidad y mayor prevalencia de DD. La prueba de C6M parece tener mayor peso pronóstico en la mortalidad de pacientes que demuestran una baja capacidad funcional independientemente de presentar DD asociada o no, sin embargo, aún faltan estudios con una mayor cantidad de pacientes con DD para poder comparar adecuadamente estas dos pruebas diagnósticas.

Por ahora la prueba de C6M con una distancia recorrida < 398 m (asociada o no a disfunción diastólica) parece ser una buena herramienta independiente para valorar la capacidad funcional y riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática descompensada, específicamente pacientes con Child-Pugh B mientras se encuentran en un protocolo de trasplante hepático.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–61
2. Rowe IA. Too much medicine: overdiagnosis and overtreatment of non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(1):66-72
3. Schuppan D y Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371: 838-851
4. 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
5. 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
6. 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.
7. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Sainz-Barriga M, Baccarani U, Scudeller L, et al. Quality-of-life assessment before and after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37: 2601-2614
16. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, Feng S. Development of a Novel Frailty Index to Predict Mortality in Patients with End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2017

17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. E.M. Guillen, S.G.M. Martinez, J.F.S. Ávila, I.G. Juárez. Usefulness of the six-minute walk as a predictor of mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2017, Issue 1;Volume 66, S122-S123
24. 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
25. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2010;16: 1373-1378
26. Møller S, Signe W, Halgreen H, Hove JD. Diastolic dysfunction in cirrhosis. *Heart Fail Rev* 2016
27. Grossman WE. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation*. 1990;81:1-7
28. Merli M, Calicchia A, Ruffa A, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med*. 2013;24:172-176
29. Glenn TK, Honar H, Liu H, ter Keurs HE, Lee SS (2011) Role of cardiac myofilament proteins titin and collagen in the pathogenesis of diastolic dysfunction in cirrhotic rats. *J Hepatol* 55(6):1249–1255
30. Carvalheiro F, Rodrigues C, Adrego T, et al. Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver Transplantation? *Transplantation Proceedings* 2016;48:128-131
31. Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rath PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart Journal* 2014;66:649-655
32. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, Raichlin E (2012) Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver Transplantation. *Transplantation* 94(6):646–651

33. Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol*. 2013;58:51-57
34. Alexander Jacob, Mishra Peeyush, Desai Nutan, Ambadekar Shekhar, Gal Bharat, Sawant Prabha. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:395-399
35. Salari A, Shafaghi A, Ofoghi M, et al. (2013) Diastolic dysfunction and severity of cirrhosis in nonalcoholic cirrhotic patients. *Int J Hepatol* 2013:892876
36. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179-190
37. El-Sayed M, Farag MD, Mohammed M, et al. What is the association between left ventricular diastolic dysfunction and 6-minute walk test in hypertensive patients? *Journal of the American Society of Hypertension* 2017
38. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 111- 117
39. 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
40. 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
41. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321–1360

10. ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh			
	1	2	3
Ascitis	Sin ascitis	Leve a moderada (Control con diuréticos)	Grave (No responde a diuréticos)
Encefalopatía	Sin encefalopatía	Grado I – II o en tratamiento	Grado III – IV (no responde a manejo)
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albúmina (g/dL)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7 – 2.3	> 2.3
	A (5 – 6 puntos)	B (7 – 9 puntos)	C (10 – 15 puntos)
Supervivencia			
1 año	100%	81%	45%
2 años	85%	57%	35%

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de laboratorio.	
Edad en años, media (DE)	50±11
Femenino, n %	116 (56.6%)
Etiología de la cirrosis, n (%)	
- Virus hepatitis C	67 (32.7)
- HAI / CBP / Sobreposición	58 (28.3)
- Enfermedad hepática alcohólica	21 (10.2)
- Esteatohepatitis no alcohólica	8 (3.9)
- Criptogénica	34 (16.6)
- Otra	17 (8.3)
IMC kg/m ² , media (DE)	25.5±4.5
Clasificación de Child-Pugh, n (%)	
A	14 (6.8)
B	119 (58)
C	72 (35.1)
Defunciones, n (%)	45 (22)
Trasplante hepático, n (%)	94 (45.9)
Puntaje de MELD, media (DE)	14.6±4.2
Hemoglobina g/dl, media (DE)	
Creatinina mg/dl, media (DE)	0.8±0.2
Sodio mEq/L, media (DE)	
Bilirrubina, mg/dl, mediana (RIQ)	4.7±5.2
Albúmina g/dl, media (DE)	2.9±0.5

HAI: Hepatitis autoinmune, CBP: Colangitis biliar primaria, IMC: Índice de masa corporal

Tabla 3. Características de los pacientes acorde al desenlace de seguimiento			
	Vivos (n = 160, 78%)	Muertos (n = 45, 22%)	P
Edad años, mediana	51	55	0.05 ^a
Género, femenino, n (%)	91 (56)	25 (55)	0.87 ^b
IMC, kg/m ² , media (DE)	25.3 (4.6)	26.4 (4.0)	0.12 ^c
Etiología de la cirrosis, n (%)			0.54 ^b
Hepatitis C	57 (35.6)	10 (22.2)	
Alcohólica	13 (8.1)	8 (17.8)	
Esteatohepatitis no alcohólica	6 (3.8)	2 (4.4)	
Criptogénica	25 (15.6)	9 (20.0)	
Hepatitis autoinmune	15 (9.4)	3 (6.7)	
Colangitis biliar primaria	19 (11.9)	6 (13.3)	
Síndrome de sobreposición	12 (7.5)	3 (6.7)	
Otras	13 (8.1)	4 (8.9)	
Child-Pugh, puntos, media (DE)	8.75 (1.6)	9.6 (1.4)	0.001^c
Clasificación de Child-Pugh, n (%)			0.011^b
A	14 (8.8)	0 (0)	
B	97 (60.6)	22 (48.9)	
C	48 (30.6)	23 (51.1)	
Puntaje de MELD, media (DE)	14.2 (4.0)	16.07 (4.5)	0.01^c
Distancia de C6M, metros, media (DE)	394.65 (81.1)	362.0 (58.1)	0.003^c
Velocidad en C6M, m/seg, media (DE)	1.09 (0.2)	1.00 (0.1)	0.002^c
Presencia de disfunción diastólica, n (%)			0.53 ^b
Si	39 (24.4)	13 (28.9)	
No	121 (75.6)	32 (71.1)	
Hemoglobina g/dl, media (DE)			
Creatinina mg/dl, media (DE)	0.7 (0.2)	0.8 (0.3)	0.05 ^c
Sodio mEq/L, media (DE)			
Bilirrubina mg/dl, mediana (min-max)	2.8 (0.7 – 29.4)	3.9 (1.0 – 24.6)	0.03^a
Albúmina, gr/dl, media (DE)	3.0 (0.5)	2.7 (0.5)	0.003^c
INR, mediana (min-max)	1.3 (0.9 – 3.1)	1.4 (1 – 2.3)	0.02^a
Uso de Beta bloqueo	103 (64.4)	29 (64.4)	0.99 ^b

a. Prueba U de Mann-Whitney

b. Prueba Chi²

c. Prueba T de Student

Tabla 4. Mortalidad por grupo			
Grupo	Vivo	Muerto	Total
Sin DD y C6M normal	26	1 (3.7%)	27
C6M alterada	95	31 (24%)	126
DD	7	1 (12.5%)	8
C6M alterada + DD	32	12 (27%)	44

Figura 1. A) Distancia recorrida en la C6M acorde a la clasificación de Child-Pugh. B) Relación entre metros de la C6M y puntaje de MELD

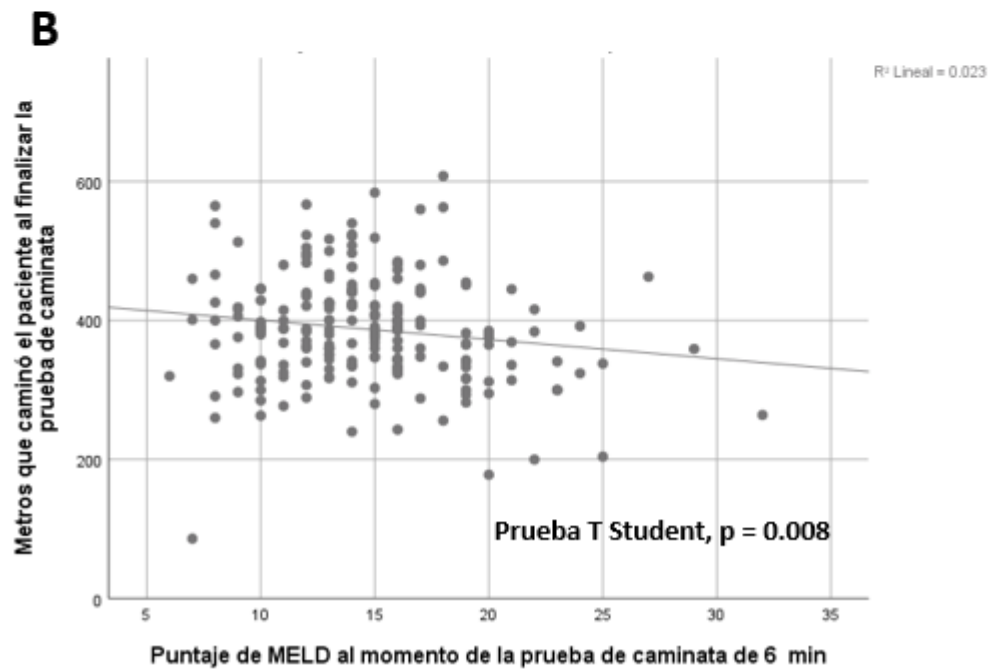
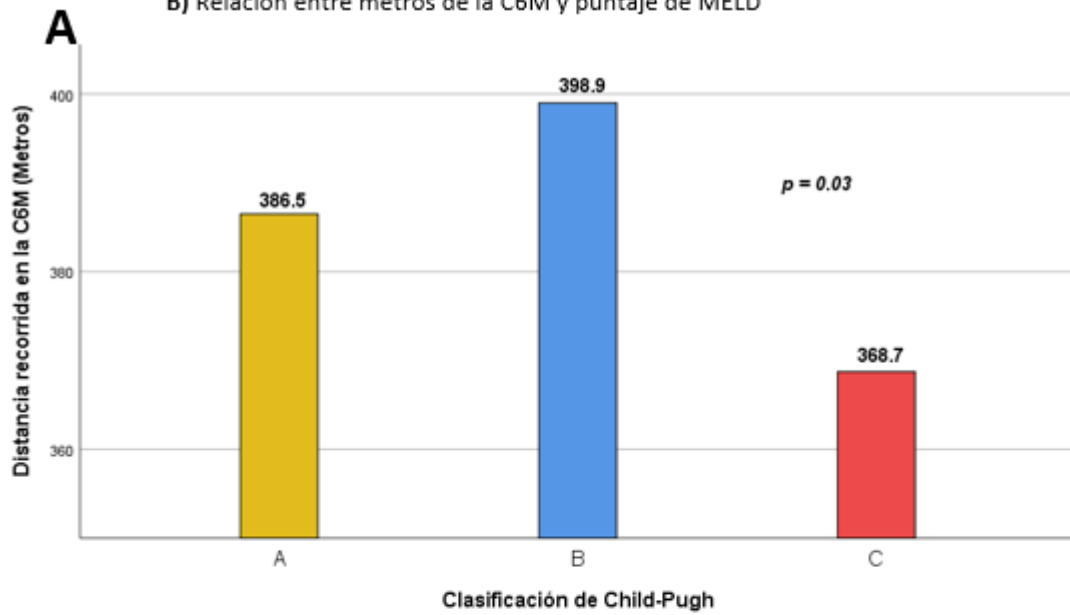


Figura 2. Metros en la prueba de C6M y presencia de disfunción diastólica

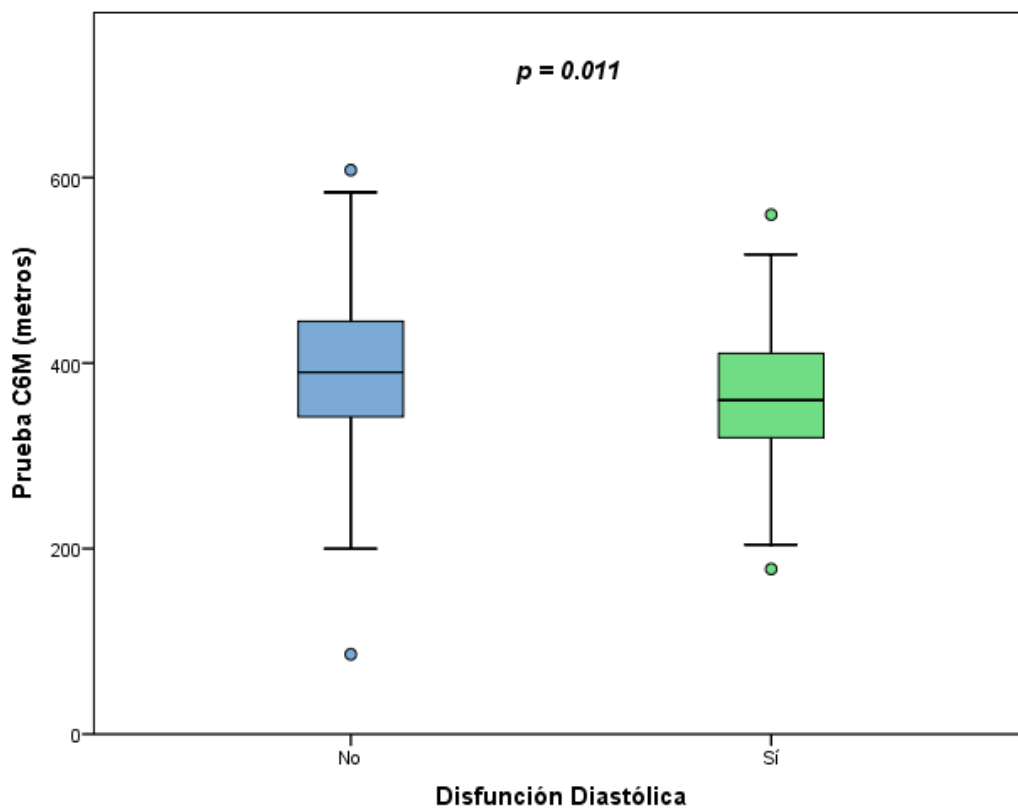


Figura 3. Prevalencia de disfunción diastólica según gravedad de hepatopatía

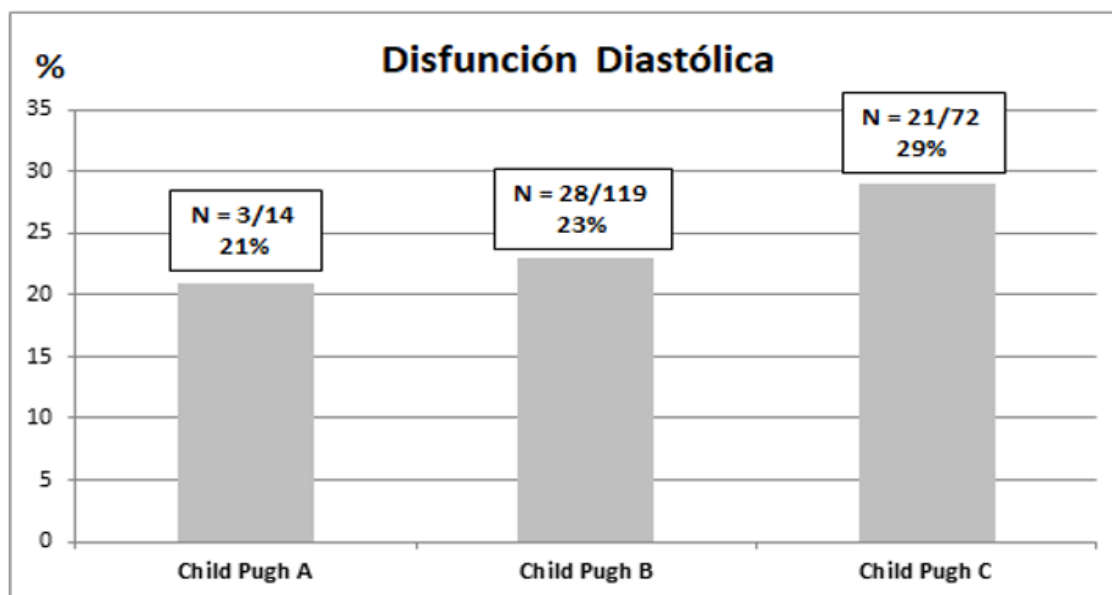


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia: Disfunción diastólica

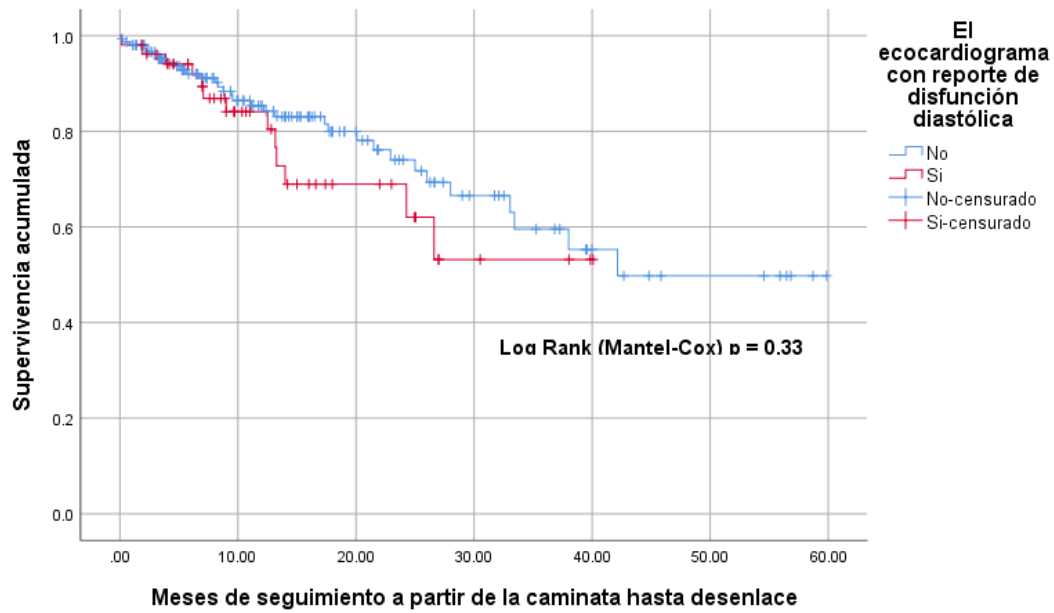


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia: Caminata 6 minutos

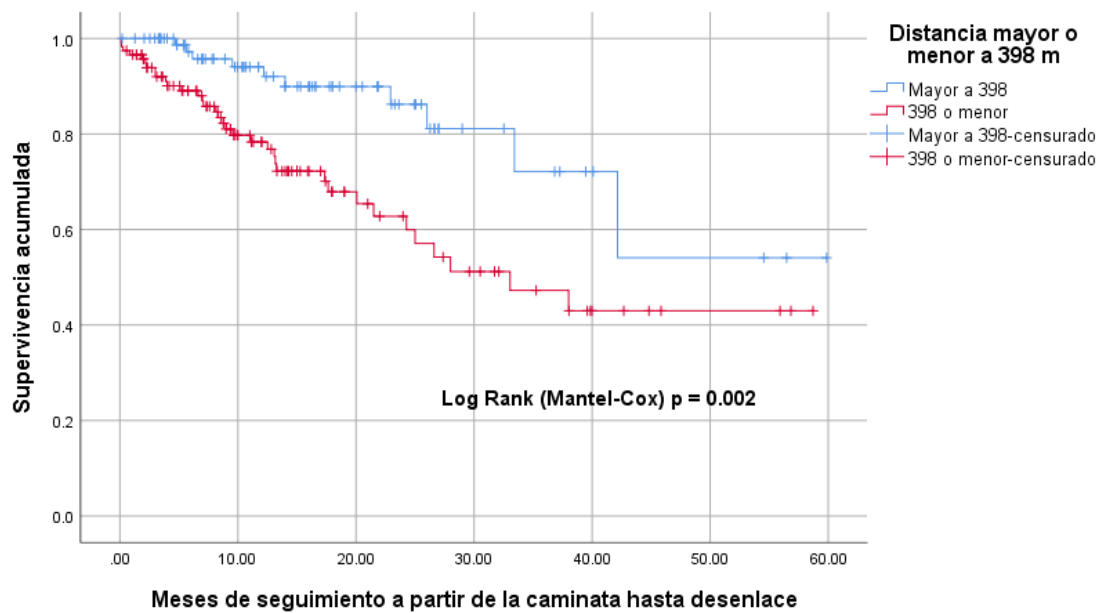


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia: DD + D6M

