



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA
CRÓNICA ALCOHÓLICA, HIPOCALCEMIA E HIPERAZOEMIA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE TICOMÁN”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
PRESENTADO POR RENÉ JIMÉNEZ LÓPEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Dr. Carlos Alejo Toribio Flores



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA
CRÓNICA ALCOHÓLICA, HIPOCALCEMIA E HIPERAZOEMIA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE TICOMÁN”**

PRESENTADO POR RENÉ JIMÉNEZ LÓPEZ

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA
CRÓNICA ALCOHÓLICA, HIPOCALCEMIA E HIPERAZOEMIA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE TICOMÁN”**

PRESENTADO POR RENÉ JIMÉNEZ LÓPEZ

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Médico Adscrito de Medicina Interna
Hospital General Ticomán
Director de Tesis.

Vo. Bo.

Dr. Carlos Alejo Toribio Flores

Médico Adscrito de Medicina Interna
Hospital General Ticomán
Asesor de Tesis.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis Padres por su apoyo incondicional en todo momento. A mi hermanos Vic, Susy y Pepe por compartir conmigo tantos momentos de alegría que han llenado mi vida de felicidad.

A mis tutores de tesis que con su paciencia, apoyo e interes hicieron posible este trabajo.

Dedico este trabajo a Rosy mi esposa y Santiago mi hijo que son el estímulo para esta carrera llena de satisfacciones.

RESUMEN:

RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA ALCOHÓLICA, HIPOCALCEMIA E HIPERAZOEMIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN

Jiménez López R.¹ Lozano Nuevo J.J² Toribio Flores C. A.³

Objetivo. Determinar el riesgo de mortalidad en pacientes con Insuficiencia hepática crónica por alcohol, que presentan hipocalcemia e hiperazoemia del Hospital General de Ticoman.

Material y métodos Estudio transversal analítico retrospectivo en 50 pacientes del Hospital General de Ticoman del servicio de Medicina Interna en el área de Hospitalización durante el periodo comprendido de mayo 2008 a noviembre 2008, que se encontraron hospitalizados en el servicio de medicina interna, con el diagnóstico de Insuficiencia hepática secundaria a etilismo crónico, corroborando por laboratorio hipocalcemia, hiperazoemia y puntaje de clasificación Child-Pugh como factores de mal pronóstico para mortalidad, previo consentimiento informado para participar a estudio de investigación. Estadística descriptiva: Se utilizó medidas de resumen, según tipo de variable y escala de medición: media y desviación estándar. Análisis mediante T de student y prueba exacta de Fisher. Estadística analítica o Inferencial: Se utilizó el análisis de riesgo a través de cuadros de contingencia y estimación de la razón de momios. Se consideró una significancia estadística cuando $p \leq 0.05$

Resultados. Los valores calcio total, calcio ionizado y creatinina sérica en pacientes vivos fue de 7 ± 0.9 , 1 ± 0.1 y 0.9 ± 0.3 , respectivamente; mientras que los pacientes fallecidos presentaron valores de 6.6 ± 0.8 , 0.9 ± 0.2 y 2.76 ± 1.3 , respecto a las mismas variables, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.4$, $p=0.06$ y $p=0.11$, respectivamente).

Conclusiones. En base a la metodología utilizada en el presente estudio, la hipocalcemia e hiperazoemia no se comportan como factores de riesgo confiables, y estadísticamente significativos, para mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática por consumo de alcohol.

PALABRAS CLAVE: Mortalidad, Insuficiencia Hepática, Hipocalcemia e Hiperazoemia.

Portada

Indice

Introduccion.....	1
Hipótesis de trabajo	14
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	14
Resultados.....	18
Discusión.....	21
Conclusión.....	22
Recomendaciones.....	22
Referencias bibliográficas.	23
Anexos.....	25

Antecedentes:

Marco teórico

La falla hepática secundaria a etilismo crónico presenta elevada mortalidad, por la presencia de todas sus complicaciones que se presentan en el progreso de la historia natural de la enfermedad. Las cirrosis y las enfermedades crónicas son importante causa de morbilidad y mortalidad en México.

Las cirrosis es la doceava causa más común de muerte en EUA. Los pacientes admitidos en la UCI tienen una baja proporción de supervivencia, con proporciones de mortalidad que va de 50 a 100%. La proporción de mortalidad es más alta en aquéllos que presentan Síndrome Hepatorrenal, Síndrome Hepatopulmonar, Encefalopatía Hepática y Sangrado de tubo digestivo alto por varices esofágicas y si desarrollan falla orgánica múltiple, en los pacientes sépticos tienen una proporción de mortalidad de 100%. Además de ser la tasa de mortalidad mas alta, la dirección de estos pacientes es recurso-intensivo, y significativo el porcentaje (36.7%) del costo total de cuidado de la UCI para los pacientes con cirrosis hepática en aquéllos que no sobreviven. (1)

Las causas de falla hepática por otras causas son: Hepatitis viral: Hepatitis A, B, C y E, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, paramixovirus. Toxicidad farmacológica: Paracetamol, antimicrobianos (amoxicilina clavulanato, ciprofloxacina, eritromicina, isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina), valproato sódico, lovastatina, fenitoína, tricíclicos, halotano, oro, flutamida, ciclofosfamida, loratadina, propiltiouracilo y troglitazona. Causas diversas: hígado graso agudo del embarazo, hepatitis auto inmunitaria, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardíaca, eclampsia, golpe de calor, isquemia, deficiencia de aciltransferasa de lecitina y colesterol, leucemia, linfoma, metástasis hepáticas, paludismo, síndrome de Reye y enfermedad de Wilson.

En Estados Unidos y en Inglaterra la primera causa es por intoxicación farmacológica (paracetamol), seguido por los virus; sin embargo, hay un porcentaje entre 15-20% de pacientes con falla hepática en que no se puede identificar causa alguna, por lo que se considera idiopática. En Europa y en el resto del mundo la causa más frecuente son las

infecciones por virus, seguidas por las reacciones a fármacos o tóxicos; aproximadamente en una tercera parte no es posible identificar la causa. (2)

Se produce necrosis hepática masiva, la cual se caracteriza por desaparición casi total de hepatocitos por necrosis, sustituidos por infiltrado inflamatorio, macrófagos cargados de pigmento y células de Kupffer con detritos celulares en su interior. En el examen histológico es imposible diferenciar la necrosis hepática masiva producida por virus de la producida por tóxicos. En los pacientes que han sobrevivido algunos días, se evidencian signos de regeneración como mitosis y nódulos regenerativos.

La falla hepática se presenta con un inicio insidioso de la sintomatología en la mayoría de los pacientes: fatiga, malestar general, pérdida del apetito, náuseas, en estados mas avanzados coluria e ictericia, con menos frecuencia dolor abdominal y fiebre.

A esta sintomatología le sigue el inicio de la encefalopatía hepática, edema periférico y ascitis.

En la falla hepática la autorregulación del flujo cerebral de oxígeno se ve trastornada y, aparece encefalopatía Hepática que es un estado reversible en la función cognitiva que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática

Por cortos circuitos porto-sistémicos, las manifestaciones son secundarias a la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias neurotóxicas procedentes del tubo digestivo esta alteraciones se encuentra incluida en la clasificación de insuficiencia hepática Child Pugh. Después del primer episodio de encefalopatía hepática por cirrosis la supervivencia a un año es de 42% y de 23% a tres años esto se debe considerar para trasplante hepático. Actualmente se considera un trastorno multifactorial con ausencia de alteraciones morfológicas neuronales por lo que se sugiere que se trata de un padecimiento metabólico, el principal factor es el amoniaco que se encuentra elevado en el 80-90% de los pacientes con encefalopatía hepática, las sustancias nitrogenadas proceden de la digestión intestinal y se generan por acción de las bacterias de la flora

local sobre las proteínas de la dieta otra parte proviene de la mucosa intestinal, que utiliza la glutamina como fuente de energía y su metabolito es el amoníaco. El amoníaco viaja por la circulación portal y normalmente es metabolizado por el hígado a través del ciclo de la urea, la cual es eliminada por el riñón. En los pacientes que tienen corto circuitos porto-sistémico existe deterioro de la función hepatocelular y se disminuye la depuración de amoníaco por lo tanto este llega al cerebro con fácil acceso ya que la barrera hemato-encefalica tiene una permeabilidad anormal y esto resulta en los signos característicos de encefalopatía hepática.

En el sistema nervioso central, el amoníaco actúa en diferentes formas: altera el metabolismo energético cerebral y la

formación de potenciales de acción en la membrana postsináptica, interrumpe la recaptación en la hendidura sináptica astrocitaria del glutamato.(3)

También se observa un aumento en la neurotransmisión mediada por GABA, que es el principal mecanismo inhibitor del sistema nervioso central. En la encefalopatía hepática se observa un aumento del tamaño de los astrocitos con núcleos edematosos y nucléolos prominentes, lo que se denomina degeneración astrocitaria de Alzheimer tipo II. Estos hallazgos, junto con las alteraciones de la neurotransmisión, sugieren que la encefalopatía hepática es el resultado de una disfunción astrocitaria mediada por neurotransmisores.

Estas alteraciones afectan el comportamiento, la personalidad, inteligencia, neuromotricidad y nivel de conciencia. La encefalopatía se clasifica en aguda que es el resultado de un brusco e intenso deterioro de la función hepática los principales factores desencadenantes son la hemorragia digestiva, las infecciones, la insuficiencia renal, la hipocalcemia y uso de sedantes. (4)

La utilidad de la TAC es limitada, debido a que la ausencia de los cambios producidos por edema cerebral no excluye la presencia de hipertensión endocraneana.

Síndrome Hepatorrenal: La falla renal es una manifestación en cirrosis avanzada y es una complicación con elevada morbilidad y mortalidad esta se presenta con ausencia de daño parenquimatoso renal es la causa más común de falla renal en pacientes con cirrosis es la consecuencia de una serie de eventos hemodinámicos que ocurren por cirrosis e hipertensión portal avanzada. En los pacientes que tiene ascitis y marcada

retención de sodio así como hiponatremia dilucional tiene un riesgo elevado de desarrollar Síndrome hepatorenal. Dos tipos fueron originalmente definidos por el Club internacional de Ascitis: Tipo 1 es una forma aguda con muy pobre pronóstico y tipo 2 es una forma sostenida de desarrollo lento alrededor de semanas con una mejor supervivencia. A pesar del avance en la terapia farmacológica para este síndrome en la última década, el trasplante de hígado permanece en el mejor tratamiento, desafortunadamente este tratamiento es limitado por la alta mortalidad en la espera de un hígado. En años recientes estudios no controlados en pacientes que tenían este síndrome se demostró que el uso de vasoconstrictores como terlipresina, octreotide, y noradrenalina en combinación con la administración de albumina o el uso de derivación porto sistémica transyugular intrahepática es efectiva para mejorar la función renal en proceso de espera del trasplante de hígado en nuestro medio con un alto número de pacientes y un programa de trasplante de hígado que no alcanza a satisfacer las necesidades del número de pacientes el tratamiento médico se convierte en la única alternativa terapéutica con mal pronóstico a corto y mediano plazo.(5)

Por lo que la mejor opción es la prevención por el ejemplo en el síndrome hepatorenal éste puede ser prevenido si se trata la peritonitis bacteriana espontánea con albumina intravenosa y uso en forma temprana de antibióticos. En hepatitis alcohólica con pentoxifilina oral.

En el síndrome Hepatorrenal la vasoconstricción es la principal alteración que define este síndrome, ocurre en forma tardía en la historia natural de cirrosis y ascitis y es el producto final de un proceso continuo en el cual los mecanismos fundamentales incluyen cambios en la circulación arterial sistémica, un incremento en la presión portal y activación de factores vasoconstrictores renales y sistémicos que modulan la circulación renal eventualmente lleva a disfunción renal sin daño histológico en los riñones. (6)

El principal factor responsable de estas alteraciones hemodinámicas es la hipertensión portal llevando a vasodilatación arterial esplácnica. Esta vasodilatación ocurre por la producción de óxido nítrico como una consecuencia de dilatación endotelial y posible traslocación bacteriana. La acumulación de volumen plasmático en el lecho esplácnico causa una respuesta compensatoria por disminución en el volumen sanguíneo central con

la activación vasoconstrictores sistémicos y sistemas antinatriureticos como el eje renina-angiotensina aldosterona, sistema nervioso simpático y arginina vasopresina, produciendo retención de agua y sodio así como vasoconstricción renal con la sensación de un estado hipovolémico relativo. (7)

En algunos pacientes los factores precipitantes como infección bacteriana empeoran la disfunción circulatoria y agrava la vasoconstricción renal.

En estudios previos de hace más de una década indican que el síndrome hepatorenal ocurre en cerca del 10% de paciente hospitalizados que tiene cirrosis y ascitis pero no hay recientes estudios que confirmen esta estimación.

Por otro lado los mismos estudios que la probabilidad de desarrollar este síndrome en pacientes con cirrosis y ascitis fue del 18% a un año y un incremento a 39% a 5 años. Los pacientes que desarrollan este síndrome la mayor parte exhiben características clínicas de cirrosis en grado avanzado con presión sanguínea arterial baja, bajo volumen urinario, retención de sodio urinario (sodio urinario menor de 10 meq). Hiponatremia dilucional esta casi se presenta por un incremento por un aumento de solutos libres y retención de agua relacionada a la elevación de niveles vasopresina. Los niveles de creatinina sérica están elevados y este es un hecho que define a este síndrome. Sin embargo estos niveles son más bajos que los que se ven en pacientes no cirróticos que tienen falla renal aguda por la reducción de la masa muscular y baja producción endógena de creatinina en cirrosis. (8)

En el síndrome Hepatorrenal tipo 1 hay un disminución aguda de la función renal con un aumento de la creatinina sérica por arriba de 2.5 gr/dl en menos de dos semanas este tipo si no es tratado es asociado con un mal pronostico, ya que la supervivencia media es aproximadamente a 2 semanas y en la mayoría de los casos los pacientes mueren de 2 a 3 meses después del inicio de la falla renal, la mayoría de los pacientes que tienen síndrome HR tipo 1 tienen una puntuación de Child-Pugh por arriba de 12 o más alto. (9)

El tipo 2 tiene un curso más sutil y los niveles de creatinina están entre 1.5-2.5 mg/dl. La mayoría de estos pacientes tienen ascitis resistente a diuréticos y además tiene una mejor sobrevivencia ya que es de 6 meses sin trasplante de hígado.

En pacientes con paracentesis terapéutica por arriba de 5 litros sin una expansión con albumina pueden precipitar un síndrome hepatorenal tipo 1 en cerca del 20% de los

casos. La falla renal se puede presentar en 10% de pacientes con sangrado de tubo digestivo alto, En pacientes con peritonitis bacteriana o sepsis se puede presentar falla renal en 30% de los casos. (10)

Síndrome Hepatopulmonar: Hace referencia a la relación clínica existente entre enfermedad hepática y vasodilatación pulmonar que ocasiona un trastorno de oxigenación arterial. Este síndrome puede definirse por la triada clínica: Enfermedad Hepática, incremento del gradiente alveolo arterial y vasodilatación pulmonar. Otras alteraciones pulmonares, como el derrame pleural o la obstrucción al flujo aéreo en los fumadores son frecuentes en los pacientes con hepatopatía y pueden coexistir con el síndrome hepatopulmonar. En la mayoría de los pacientes, los signos y síntomas correspondientes a la enfermedad hepática constituyen el motivo principal de consulta y solo el 18% de los pacientes presenta disnea como síntoma inicial. En nuestro medio es subdiagnosticado este síndrome no hay estudios en México donde se establezca la incidencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática secundaria a etilismo crónico. El diagnóstico se puede establecer con una gasometría y el antecedente de cirrosis en los pacientes se puede confirmar con gammagrama con albumina marcada con tecnecio 99 o bien con ecocardiograma transtoracico de contraste. (11)

La hiperbilirrubinemia aparece temprano en la evolución y progresa rápidamente, alcanzando cifras de bilirrubinemia total superiores a 25 mg/dl, a expensas de ambas bilirrubinas, pero especialmente la directa. Las transaminasas se elevan hasta 50 veces los valores normales, pero descienden en 5-6 días por la necrosis hepática.

En un evento avanzado se caracteriza por estado circulatorio hiperdinámico, con vasodilatación generalizada, resistencia vascular cerebral baja, hipotensión y aumento del gasto cardíaco. El aporte de oxígeno a los tejidos es suficiente o incluso aumentado, pero hay disminución en la extracción tisular y bajo consumo de éste, lo cual origina hipoxia tisular y acidosis láctica que conduce a falla multisistémica. También se presenta edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria del adulto. (12)

Efectos sobre la coagulación hígado es el sitio primario de síntesis de los factores de coagulación, por lo cual el sangrado es una manifestación clínica de suma importancia. Se evidencia por sangrado digestivo alto, el cual ha disminuido gracias a la profilaxis con

inhibidores de la bomba. Otros lugares frecuentes de sangrado son nasofaringe, pulmones, retroperitoneo y tejidos subcutáneos.

La hipoglucemia es frecuente debido a que se agotan las reservas hepáticas de glucógeno con gluconeogénesis defectuosa. Se debe monitorizar en forma estrecha las cifras de glucemia.

El diagnóstico Se debe identificar la etiología mediante una anamnesis detallada en la que se interroga sobre exposición a tóxicos, ingesta de alcohol o antecedentes de exposición a virus. Se continúa con el examen físico y paraclínicos como marcadores virales, determinación de tóxicos en caso de sospecha, ultrasonido abdominal para descartar enfermedad hepática crónica o lesiones ocupantes de espacio.

El siguiente paso es el diagnóstico temprano de las posibles complicaciones asociadas a la falla hepática.

El tratamiento inicial. Los pacientes con falla hepática pueden deteriorarse rápidamente y en forma impredecible. Se hace necesaria la vigilancia neurológica estrecha. Es frecuente la inestabilidad hemodinámica, la disfunción respiratoria e hipoxemia que empeoran la lesión neurológica, por lo que es necesario realizar en forma rutinaria vigilancia de la presión arterial de manera invasora y oximetría de pulso.

En general los pacientes con causas y edades favorables y encefalopatía en etapa I o II requieren de observación clínica, evitar las toxinas adicionales, como sedantes, acceso venoso periférico para administrar una solución glucosada. Los pacientes con enfermedad más severa, es decir encefalopatía III o IV o que presenten deterioro neurológico rápido en presencia de características desfavorables, requerirán vigilancia más intensa de cada uno de los sistemas orgánicos disfuncionales. (13)

La inestabilidad hemodinámica necesita una carga apropiada de volumen y reanimación con líquidos con apoyo vasopresor, además de vigilancia pulmonar.

Se recomienda colocar un catéter venoso central en caso de inestabilidad hemodinámica, catéter arterial, sonda vesical y nasogástrica e intubación orotraqueal si la encefalopatía es grado III o IV. Se debe realizar en forma seriada hemograma, gases, electrolitos, pruebas de función renal. El control de la función hepática se hace todos los días (como mínimo bilirrubinas y TP).

Los pacientes pueden recibir dieta hipo proteica (20-40 g de proteínas/día) únicamente si presentan encefalopatía estado I o II. Si presenta encefalopatía más avanzada deben recibir dieta parenteral con aminoácidos no aromáticos.

El tratamiento antiviral tiene utilidad limitada en los casos agudos, se benefician especialmente los pacientes que tienen hepatitis aguda por virus herpes, como el de Epstein-Barr o el del herpes simple.

Debido a que la aparición de encefalopatía es un criterio diagnóstico de falla hepática debe descartarse siempre que el trastorno neurológico se deba a otra causa.

A medida que la función hepática empeora aparece la encefalopatía, sin embargo, lo que más preocupa es la aparición del edema cerebral, debido a que la hernia cerebral es una causa principal de muerte en los pacientes no tratados. Si la encefalopatía progresa hasta el estado III-IV es necesaria la monitorización de la presión intracraneal. El objetivo es mantener la presión endocraneana por debajo de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral de 50 mmHg.

Es posible medir el consumo cerebral de oxígeno mediante la colocación de un catéter en el bulbo yugular. Se calcula la diferencia del contenido de oxígeno entre la sangre arterial y la sangre venosa yugular; cuando la diferencia es elevada indica isquemia cerebral.

La monitorización de la dinámica cerebral tiene valor para orientar sobre los pacientes que se beneficiarán con el trasplante y los que no son candidatos para éste. Debe tenerse en cuenta que ninguno de los dispositivos mencionados es más útil que las valoraciones clínicas repetidas en los pacientes conscientes.

En los pacientes con encefalopatía I y II se deben evitar los sedantes. Es también muy importante que se encuentre en un ambiente tranquilo, con cabecera elevada a 30° y que tenga valoraciones repetidas por observadores capacitados. Cuando el sujeto se deteriora hasta un estado de encefalopatía III-IV no puede proteger sus vías respiratorias para lo cual requiere intubación orotraqueal.

Entre los medicamentos se administra manitol (1g/Kg.) en solución al 20 % intravenoso en forma de bolos siempre y cuando la osmolaridad sea menor de 20 mosm/L. Los esteroides no han demostrado tener efecto sobre la mortalidad o la disfunción neurológica. A medida que la función hepática se deteriora, se presenta vasodilatación progresiva e hipotensión. Los pacientes que no pueden alcanzar el estado hiperdinámico

como respuesta al daño tienen pocas probabilidades de sobrevivir y generalmente fallecen debido a sepsis.

El objetivo debe ser optimizar el volumen circulatorio, aunque se puede requerir de un catéter arterial pulmonar para orientar el tratamiento cuando coexisten insuficiencia renal progresiva y edema pulmonar. Si el paciente sigue hipotenso se puede emplear noradrenalina, para obtener una presión de perfusión cerebral mayor a 60 mmHg, combinado con dopamina a dosis bajas. (14)

Conforme progresa la enfermedad hepática hay hiperventilación y alcalosis respiratoria antes que acidosis respiratoria. Cuando el paciente se encuentra en etapa III de encefalopatía hay riesgo de bronco aspiración y se hace necesaria la intubación y el apoyo ventilatorio. Para el tratamiento lo más recomendado es el aumento de la FiO₂ y no el PEEP porque aumenta la congestión hepática, altera el gasto cardíaco, la transferencia de oxígeno lo que puede producir aumento de la presión endocraneana.

La profilaxis con inhibidores de la bomba de ácido y sucralfato ha disminuido la incidencia de hemorragia digestiva alta, aunque de todas formas está indicada la endoscopia para descartar várices esofágicas. Ocasionalmente se presenta pancreatitis aguda en la falla hepática aguda y el trasplante sólo se debe retrasar si en la TAC se evidencia pancreatitis necrotizante.

En algunos centros se inicia profilaxis antibiótica contra bacilos Gram negativos, gérmenes de origen entérico y estafilococo aureus y contra *Candida albicans* hasta que haya mejoría hepática. Se administran antibióticos poco absorbibles por vía oral como la norfloxacin (400 mg/12 h) con nistatina (1 millón de U c/6h). Si se sospecha infección se debe iniciar una cefalosporina de tercera generación asociada a un anti fúngico.

El pronóstico Se han identificado diversas variables de importancia pronóstica y se han formado criterios pronósticos

La mortalidad fue particularmente alta en los pacientes que presentaban coma o confusión y que tenían una concentración de factor V menor de 20% con edad menor de 30 años o menor de 30% con edad mayor de 30 años.

Criterios del King's College Hospital: fueron publicados en 1989 y se obtuvieron mediante análisis retrospectivo de 558 pacientes que se trataron en este hospital londinense y recibieron validación en otra cohorte de 175 pacientes. Sirven esencialmente para pronosticar la mortalidad y son:

A. Individuos que ingirieron paracetamol: pH menor de 7,3 (independiente del grado de encefalopatía). TPT mayor a 100 segundos o INR >6,5 y concentración de creatinina sérica >3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía III o IV.

B. Sin ingestión de paracetamol: TPT mayor a 100 segundos o INR >6,5 (independiente del grado de encefalopatía). O tres de las siguientes variables: Edad menor de 10 o mayor de 40 años. Causas: hepatitis no A no B, halotano, hepatitis de otro tipo, reacciones farmacológicas idiosincráticas. Duración de la ictericia mayor a 7 días antes de iniciarse la encefalopatía. TPT mayor a 50 segundos, INR >3,5. Concentración sérica de bilirrubina > 17,5 mg/dl. Lactato sérico: otros estudios han utilizado la concentración de lactato sérico como indicador pronóstico en intoxicación por paracetamol, encontrando que un valor de 3,5 mmol/L tiene una sensibilidad de predicción de muerte de 67% y una especificidad de 95%. Un valor de 3,0 mmol/L luego de la reanimación con líquidos endovenosos tiene una sensibilidad de 76% y una especificidad de 97%. Si se combinan ambos criterios la sensibilidad asciende a 91%.

La concentración de lactato arterial mayor de 3,5 mmol/L luego de una reanimación temprana con líquidos endovenosos es una indicación de trasplante hepático.

Histología hepática: es de mal pronóstico la necrosis de más de 50% del parénquima hepático; sin embargo la utilidad de la biopsia hepática es limitada por el riesgo de hemorragia y la heterogeneidad de los cambios patológicos. Es útil para descartar la presencia de hepatopatía crónica.

La insuficiencia hepática provoca desajuste del metabolismo intracelular, así como desequilibrio en la interconversión de carbohidratos, lípidos y aminoácidos, así como reducción en la síntesis de proteínas plasmáticas, factores de coagulación y apoproteínas., así como alteración en los procesos de excreción de productos de desecho.

Al producirse disminución en la síntesis de proteínas se genera hipoalbuminemia, que se expresa clínicamente por desnutrición y retención hídrica así como trastornos hemorrágicos y sepsis.

En presencia del desequilibrio del metabolismo intermediario aparecen hipoglucemia y alteraciones hidroelectrolíticas y ácido básicas que se reflejan por hipopotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica y alcalosis respiratoria.

El consumo a largo plazo de alcohol resulta en un espectro de anormalidades hepáticas como esteatosis esteatohepatitis, cirrosis, y carcinoma hepatocelular. El hígado graso es en ocasiones no detectado y en ocasiones lleva a un desenlace fatal, y en otras al cesar el consumo de alcohol disminuye el hígado graso, sólo el 15% de los bebedores desarrollan esteatosis hepática, pero clínicamente desarrollan enfermedad hepática importante, sugiriendo como otra causa un factor determinante para la evolución a enfermedad hepática relacionada con alcohol.

Los factores de riesgo para desarrollar daño hepático severo en bebedores habituales incluyen polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de alcohol, obesidad y exposición a otras hepatotoxinas e infección por virus de la hepatitis "c" y en muchos pacientes no son identificadas, sin embargo numerosos reportes de sangrado de tubo digestivo alto, sepsis y descompensación clínica aguda, sugiriendo la presencia de endotoxemia.

El consumo crónico de alcohol puede acompañarse de una variedad de trastornos electrolíticos y ácido base. El papel del riñón en la patogenia de estas alteraciones no es muy claro sin embargo es posible que se asocien a un peor pronóstico dentro de la enfermedad hepática crónica y sus complicaciones como hemorragia de tubo digestivo, encefalopatía e hipertensión portal. (15)

Planteamiento del problema

Los niveles de calcio son mantenidos dentro de ciertos límites, a través de la combinación de la hormona paratiroidea y los metabolitos de la vitamina D en el hueso, riñón e intestino delgado. El calcio circula en la sangre en tres formas 1) una fracción unida a proteínas (50%), de la cual la albumina es responsable de unión, 2) una fracción quelada (10%) a los aniones plasmáticos como sulfatos y fosfatos, y 3) una fracción ionizada (40%), que es fisiológicamente activa y regulada homeostáticamente.

El ion calcio es importante en varios mecanismos como la contracción muscular, el sistema de coagulación, la secreción hormonal la división celular, el mantenimiento de la integridad celular, la permeabilidad de la membrana celular y el control de las reacciones enzimáticas, es por esto la necesidad de mantener una regulación de los niveles de calcio tanto intracelular como extracelular en forma estrecha.

El calcio total se puede medir en la sangre total, el plasma o el suero por medio de métodos específicos. Diversos procesos pueden alterar los valores de calcio iónico en las muestras de sangre. Por ejemplo, en pacientes con hepatopatía crónica, el valor real del calcio se encuentra enmascarado, ya que la hipoalbuminemia condiciona una infraestimación de los niveles de calcio. Por otro lado, en los pacientes nefróticas, la acidosis disminuye la fijación del calcio a la albumina y aumenta el nivel de calcio iónico; mientras que la alcalosis provoca lo opuesto. Los anticoagulantes pueden fijar el calcio por lo tanto la muestra no debe tomarse con aquellos.

El impacto clínico de los niveles bajos de calcio ha sido sugerido en varios estudios. Los pacientes en estado crítico que cursan con hipocalcemia, ya sea total o ionizado, presentan una mayor mortalidad, una estancia más prolongada y mayor incidencia de hipotensión y sepsis. Se sugiere que entre las condiciones que causan hipocalcemia en estos pacientes se cuentan el déficit de magnesio, el déficit de vitamina D3 y la hipoalbuminemia. En otros estudios, los niveles de calcio bajo se han asociado a trastornos tubulares, y se asocian a mal pronóstico y mayor mortalidad.

Por lo anterior, es razonable considerar que los pacientes con insuficiencia hepática presentan variaciones en los niveles de calcio (hipocalcemia), que junto con diferentes grados de insuficiencia renal y trastornos tubulares, contribuyen a una evolución desfavorable.

Justificación

La cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud en México, ya que es la sexta causa de mortalidad general y la tercera en hombres de 15 a 64 años de edad, después de los accidentes y los homicidios. Este padecimiento constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada tasa de mortalidad (20.3 defunciones por 100 000 habitantes).

El impacto social y económico de la cirrosis hepática probablemente ha sido subestimado en favor de otro tipo de padecimientos, y a pesar de que ésta es considerada como un problema de salud pública, no se le ha estudiado formalmente en épocas recientes. No se cuenta con suficiente información epidemiológica acerca de esta enfermedad en la población mexicana, y la que existe se encuentra habitualmente fragmentada.

Se piensa que el alcoholismo es la principal causa de la cirrosis hepática. El aumento en la incidencia de consumo de bebidas alcohólicas no solo en el sexo masculino si no en el sexo femenino que cada año aumento su frecuencia y las dosis cirrogenica en las mujeres es menor se presenta insuficiencia hepática y esta con toda su gama de alteraciones es por esto que nos vimos a la tarea de analizar una de sus alteraciones metabólicas y su impacto con la mortalidad.

Los pacientes con insuficiencia hepática presentan hipoalbuminemia y estado nutricional inadecuado además de alteraciones renales. Estos mismos presentan niveles bajos de calcio y hasta el momento no hay datos que correlacionan los niveles bajos de calcio con las complicaciones y mortalidad del paciente hepatopata crónico.

El conocimiento epidemiológico de esta enfermedad puede ser de gran valor para establecer medidas de prevención y proponer alternativas de tratamiento. Por este motivo decidimos investigar prospectivamente las características demográficas y epidemiológicas de la cirrosis hepática en los pacientes del Hospital General de Ticoman.

Hipótesis

Hipótesis alterna: Los pacientes con insuficiencia hepática crónica por alcohol que presentan hipocalcemia e hiperazoemia tienen mayor riesgo de mortalidad.

Hipótesis nula: Los pacientes con insuficiencia hepática crónica por alcohol, que presentan hipocalcemia e hiperazoemia **NO** tienen mayor riesgo de mortalidad.

Objetivos

a) General:

Determinar el riesgo de mortalidad en pacientes con Insuficiencia hepática crónica por alcohol, que presentan hipocalcemia e hiperazoemia

b) Específicos:

- Identificar pacientes con Insuficiencia Hepática Child-Pugh C secundaria a Etilismo crónico.
- Determinar los niveles séricos de calcio iónico, calcio unido a albúmina y Niveles de azoados.
- Determinar la mortalidad
- Estimar el riesgo de mortalidad asociado a la hipocalcemia y azoemia.

Material y métodos

a) Diseño o tipo de estudio:

Estudio transversal analítico, retrospectivo y comparativo

b) Definición de variables

- Conceptual
- Operativa

NOMBRE DE LA VARIABLE	FUENTE	DEFINICIÓN		ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
		Conceptual	operativa		
CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES GENERALES	Datos sociodemográficos obtenidos del expediente clínico	Datos de interés epidemiológico obtenidos del expediente clínico (edad, género).	La misma	Cuantitativa discontinua y cualitativa nominal	<p>EDAD. Edad biológica medida en años</p> <p>GÉNERO a) Masculino b) Femenino</p>
INSUFICIENCIA HEPÁTICA POST-ETÍLICA	Datos clínicos y bioquímicos obtenidos del expediente clínico	Calificación de Child-Pugh grado C (10-15 puntos), calculada en base a datos clínicos y de laboratorio, en pacientes con daño hepático crónico por consumo de alcohol	La misma	Cualitativa nominal	<p>* <u>Bilirrubina sérica total:</u> <i>menos de 2mg/dl = 1 punto</i> <i>2-3mg/dl = 2 puntos</i> <i>más de 3 mg/dl = 3 puntos</i></p> <p>* <u>Albúmina sérica:</u> <i>más de 3.5 mg/dl = 1 punto</i> <i>3.5-2.8 mg/dl = 2 puntos</i> <i>menos de 2.8mg/dl = 3 puntos</i></p> <p>* <u>Prolongación del TP (INR):</u> <i>menos de 4 seg. (<1.7) = 1 punto</i> <i>4-6 seg. (1.7-2.3) = 2 puntos</i> <i>más de 6 seg. (> 2.3) = 3 puntos</i></p> <p>* <u>Ascitis:</u> <i>ausente clínicamente = 1 punto.</i> <i>controlada con tx.médico = 2 puntos</i> <i>severa o refractaria = 3puntos</i></p> <p>* <u>Encefalopatía:</u> <i>Sin encefalopatía = 1 punto</i> <i>Encefalopatía G I-II = 2 puntos</i> <i>Encefalopatía G III-IV = 3 puntos</i></p> <p>Calificación C = 10-15 puntos.</p>
HIPOCALCEMIA	Resultados de laboratorio obtenidos del expediente clínico	Niveles séricos de calcio ionizado y calcio unido a proteínas.	La misma	Cuantitativa continua	Nivel sérico de calcio ionizado menor de 8.5 mg/dl y calcio ionizado menor de 1.1 mg/dl.
HIPERAZOEMIA	Resultados de laboratorio obtenidos del expediente clínico	Niveles séricos de creatinina	La misma	Cuantitativa continua	Nivel sérico de creatinina mayor de 1.4
MORTALIDAD	Registros clínicos que documentan el curso clínico hospitalario	Fallecimiento o sobrevida, de acuerdo a la evaluación clínica y electrocardiográfica	La misma	Cualitativa	De acuerdo al curso clínico:

					a) pacientes fallecidos b) pacientes que sobrevivieron
--	--	--	--	--	---

Selección de la muestra.

Criterios de inclusión

1. Edad entre 18 y 80 años (en acuerdo con reportes previos).
2. Pacientes con insuficiencia hepática secundaria a etilismo crónico evaluada por pruebas de funcionamiento hepático y evidencia bioquímica.

Criterios de no inclusión

1. Paciente con insuficiencia hepática por causa diferentes de etilismo crónico
2. Paciente con insuficiencia renal crónica

Criterios de interrupción

1. Procedimientos que potencialmente modifiquen los niveles de calcio o azoados durante la hospitalización.

Criterios de exclusión o eliminación

1. Muestra biológica insuficiente para las determinaciones
2. Salida voluntaria

Tipo de muestreo

Pacientes con insuficiencia hepática de origen alcohólico ingresados de forma consecutiva al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Ticomán.

Cálculo del tamaño de muestra

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p(1-p))}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.30 (1-0.30))}{(0.127)^2} \quad n = \frac{0.80}{0.016} = 50$$

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

$Z_{\alpha/2}$ = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (de acuerdo a reportes previos).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Procedimientos para el análisis estadístico

Estadística descriptiva: Se utilizó medidas de resumen, según tipo de variable y escala de medición: media y desviación estándar. Análisis mediante T de student y prueba exacta de Fisher.

Estadística analítica o Inferencial: Se utilizó el análisis de riesgo a través de cuadros de contingencia y estimación de la razón de momios. Se consideró una significancia estadística cuando $p \leq 0.05$

Resultados

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	VIVOS (n=37)	FALLECIDOS (n=13)	p
EDAD (años)	49 ± 11	52 ± 16	0.43
GENERO (H/M)	31 / 6	13 / 0	0.31
BUN / Creatinina	22 ± 29	15 ± 10	0.87
COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA (SI / NO)	4 / 33	3 / 10	0.35

Análisis con T student y prueba exacta de Fisher.

Ca serico	Pacientes fallecidos	Pacientes vivos
Menor de 8 mg/dl	12	30
Calcio serico normal	1	7

Cuadro I. Calcio sérico

Fuente. Hospital General de Ticoman, servicio de Medicina Interna.

Cuadro II. Calcio iónico

Calcio ionico	Pacientes fallecidos	Pacientes vivos
Menor de 1.1	9	28
Calcio ionico normal	4	9

Fuente. Hospital General de Ticoman, servicio de Medicina Interna

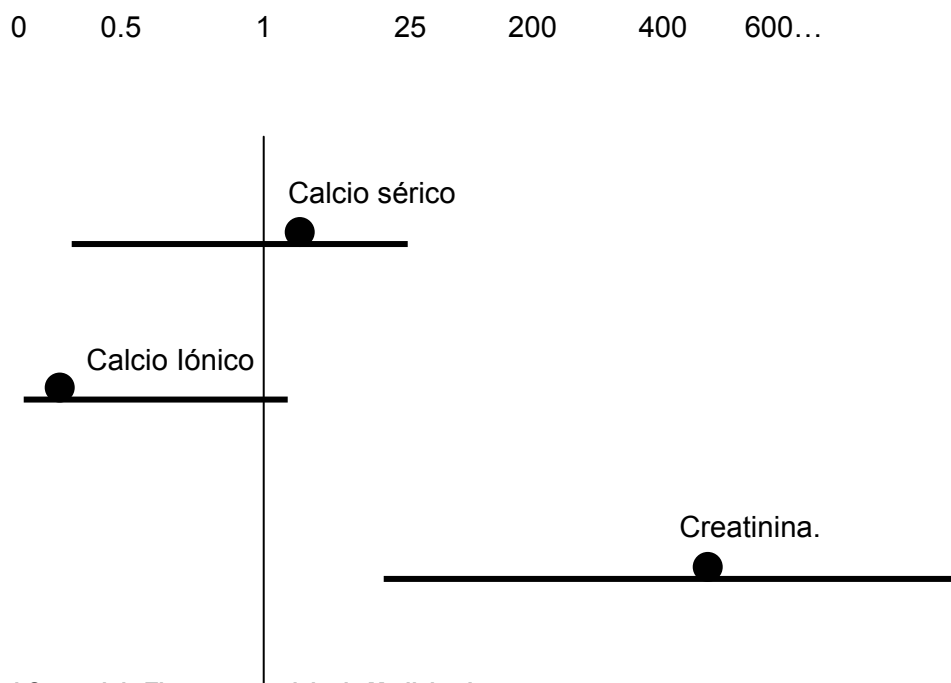
Cuadro III.

Creatinina sérica

Creatinina serica	Pacientes fallecidos	Pacientes vivos
Mayor de 1.4 mg/dl	12	1
Creatinina serica normal	1	36

Fuente.Hospital General de Ticoman, servicio de Medicina Interna.

Grafica I



Fuente.Hospital General de Ticoman, servicio de Medicina Interna.

Los valores calcio total, calcio ionizado y creatinina sérica en pacientes vivos fue de 7 ± 0.9 , 1 ± 0.1 y 0.9 ± 0.3 , respectivamente; mientras que los pacientes fallecidos presentaron valores de 6.6 ± 0.8 , 0.9 ± 0.2 y 2.76 ± 1.3 , respecto a las mismas variables, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.4$, $p=0.06$ y $p=0.11$, respectivamente). Como se muestra en la grafica I

La asociación con mortalidad, evaluada mediante razón de momios para hipocalcemia con calcio sérico fue de 2.8 (IC95% 0.3 a 25.2), con calcio iónico fue de 0.27 (IC95% 0.05 a 1.3) y azotemia fue de 436 (IC95% 25 a 7452).

Discusión

Existen pocos estudios del metabolismo del calcio en los pacientes con Insuficiencia hepática secundaria a etilismo crónico. Se conoce que estos pacientes tienen una disminución de albúmina por desnutrición, lo que modifica los niveles de calcio unido a proteínas. Algunas de las causas extrínsecas al paciente que también modifican el calcio total es la heparina en las jeringas, lo cual se minimiza si el nivel de heparina es menor de 15 u/ml de sangre. Por estas razones, en el presente estudio también se determinó el nivel de calcio iónico,

Sin embargo, se debe tener cautela en la interpretación de los demás resultados. Respecto a la hipocalcemia de calcio total como factor de riesgo (RM=2.8) para mortalidad, existe la posibilidad de la interacción con variables confusoras como la hipoalbuminemia, además de que el intervalo de confianza sugiere su poca confiabilidad como factor de riesgo; al igual que la hipocalcemia con calcio ionizado, cuya RM=0.27 apoyaría su papel como factor protector, pero su intervalo de confianza lo invalida. Por otro lado, al considerar la creatinina sérica como factor importante de riesgo de mortalidad (RM=436), con un intervalo de confianza que lo apoya, se debe tomar en cuenta que no existieron diferencias significativas entre los azoados de pacientes vivos y fallecidos, además de que se recolectaron los datos de creatinina de la fecha más cercana al fallecimiento de los pacientes, por lo que la insuficiencia renal como resultado de una falla orgánica múltiple pre-mortem no se puede descartar.

Conclusiones:

En base a la metodología utilizada en el presente estudio, la hipocalcemia e hiperazoemia no se comportan como factores de riesgo confiables, y estadísticamente significativos, para mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática por consumo de alcohol.

Recomendaciones:

En pacientes con insuficiencia hepática secundaria a etilismo crónico es importante establecer el riesgo para mortalidad desde su ingreso a hospitalización por algún evento que exacerbe su cuadro ya que se podrá modificar el pronóstico del paciente en forma temprana para evitar aumento de la mortalidad asociada a esta patología que por sí misma ya representa un riesgo para la estabilidad del paciente.

Referencias

1. Michael J Thun MD Richard Peto FRS Alan D Lopez PHD Jane H. Monaco. M.S. Alcohol Consumption and mortality among middle aged and elderly US adults. The New England Journal Of Medicine Diciembre 1997 Vol 337 pag 1705-1714 vol 24
2. Richard Saitz MD. Unhealthy Alcohol Use. The New England Journal of Medicine 2005 352 pp 596-607.
3. Roberto j. Groszmann MD Guadalupe Garcia Tsao MD Jaime Bush MD. Beta-Blockers to prevent Gastroesophageal Varices in patients with cirrhosis. The new England of medicine 24 de noviembre 2005 vol 323 pp 2254-2261.
4. Pau Sort MD Miquel Navasa MD Vicente Arroyo MD Effect Intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. The New England of Medicine agosto 1999 vol 341 pp 403-409.
5. Arturo A. Bravo MD Sunil G Shet MD and Sanjiv Chopra MD. Liver Biopsia The New England Of Medicine 15 febrero 2001. vol 345 pp 495-500.
6. Paul Angulo MD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 18 abril 2002 Volume 346 pp 1221-1231.
7. Sergio De Marchi, Emanuela Cecchin Antonio Basile, Alesandra Bertotti. Renal Tubular Dysfunction in Chronic Alcohol abuse—Effects Of Abstinence. 23 de Diciembre 1993. volume 329 pp 1927-1934.

8. Dr. Antonio Gonzalez Chavez, Dr Jose Manuel Conde Mercado. Cuidados Intensivos en El Paciente con Trastornos Metabolicos y Endocrinos. Calcio. Vol 2 2003.
9. Marchi Sergio Cecchin Emmanuel Basile Antonio Renal Tubular Dysfunction In Chronic Alcohol Abuse Effects of abstinence The New England Journal of Medicine. Vol 329 pp 1927-1934 Diciembre 23 2003.
10. Angulo Paul MD. Non alcoholic Fatty Liver Disease vol 346 pp 1221-1231 Abril 18 2002 numero 16.
11. Groszmann Robert MD Garcia- Tsao Guadalupe MD Bosh Jaime Beta Blockers To prevent Gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. The New England Journal Of medicine. Vol 353 pp 2254-2261 noviembre 24 2001 numero 21.
12. Seehofer, Daniel MD Steinmuller, Tomhas PHD. Parathyroids Hoermone Venous Sampling Before reoperative Surgery in renal Hyperparathyroidism. American Medical association. Vol 139 pp 1331-1338 diciembre 2004.
13. Pendse, Shona MD Sink Ajay MB Complications Of Chronic Disease anemia, mineral metabolic and cardiovascular disease. Medical Clinic Of North America Vol 89 pp 549-561 diciembre 2005.
14. Gines, Pere MD Cradenas Andres MD Arroyo Vicente MD. Management of Cirrhosis and ascites The new England Journal Of Medicine Vol 350 Pp 1646-1654 2004
15. Goodman William MD Calcium And Phosphorus Metabolism in patients Who have Chronic Kidney disease. The medical Clinic Of North America. Vol 89 pp 631- 647 2005.

Edad	sexo	Chid P	Calcio		Creatinina	Bilirrubinas	Urea	BUN	Hb	HTDA	BUN/Cr
			Serico	Calcio ionic							
39	Masc	11	4.35	0.72	1.35	8.19	48	23	12.8	NO HTD	17.037037
37	Masc	13	6.4	0.9	0.87	10.7	28	13	8.03	NO HTD	14.9425287
60	Masc	10	5.8	0.8	0.69	1.4	17	8	10.2	NO HTD	11.5942029
44	Masc	14	7.4	1.1	0.89	14.4	18	8	11	NO HTD	8.98876404
62	Fem	10	6.8	1	1.1	2	38	19	4.6	HTD	17.2727273
52	Masc	12	7.3	1	0.8	19.2	32	15	9.6	NO HTD	18.75
60	Fem	12	8.2	1.2	0.77	1.59	57	27	13.1	NO HTD	35.0649351
37	Masc	10	8	1.2	0.81	0.8	18	9	6.9	HTD	11.11111111
44	Masc	10	6.4	0.76	0.61	2.79	23	11	11.1	NO HTD	18.0327869
35	Masc	11	6.4	0.75	0.67	4.63	20	9	15.8	NO HTD	13.4328358
58	Masc	11	7.4	0.8	1.32	1.74	46	22	9.58	NO HTD	16.6666667
47	Fem	14	6.4	0.7	0.63	12.55	13	6	8.32	NO HTD	9.52380952
50	Masc	12	8.2	1.2	1.13	2.5	55	25	15	NO HTD	22.1238938
59	Fem	11	5.8	0.8	1.72	2.1	167	78	8.19	NO HTD	45.3488372
54	Masc	10	6.8	0.9	1.11	4.2	72	36	4.16	HTD	32.4324324
47	Masc	11	7.2	1	1.24	5.13	75	35	16	NO HTD	28.2258065
53	Fem	10	6.8	0.92	0.72	4.2	63	30	6.8	HTD	41.6666667
69	Masc	11	7.2	1	0.8	2.8	20	9	12.6	NO HTD	11.25
42	Masc	14	7.2	1	0.55	32	13	6	12.5	NO HTD	10.9090909
55	Masc	15	7.8	1.2	1.13	20.74	50	23	9.85	NO HTD	20.3539823
30	Masc	14	6.6	0.7	1.08	25	30	14	8.75	NO HTD	12.962963
54	Masc	13	6.5	0.69	0.71	4.01	38	18	8.24	NO HTD	25.3521127
43	Masc	12	5.8	0.8	0.7	4	21.4	10	10	NO HTD	14.2857143
46	Fem	14	7.4	1.02	0.6	12.2	10	5	10	NO HTD	8.33333333
51	Masc	14	8.2	1.13	1.36	4.1	98	46	9.9	NO HTD	33.8235294
30	Masc	13	7.2	1	0.74	6.7	29	13	9.55	NO HTD	17.5675676
36	Masc	11	6	0.83	0.6	6	17	8	10	NO HTD	13.3333333
38	Masc	12	8.2	1.1	0.7	4.6	14	7	10	NO HTD	10
55	Masc	11	7.2	1	0.47	4	17	8	12	NO HTD	17.0212766
53	Masc	12	7.4	1.11	1.2	6.3	46	22	12	NO HTD	18.3333333
77	Masc	14	8.2	1.13	0.5	0.5	186	93	13.2	NO HTD	186
66	Masc	12	5.4	0.75	1	11	40.7	19	11.7	NO HTD	19
50	Masc	14	8.4	1.14	0.6	2.5	8	4	9.38	NO HTD	6.66666667
40	Masc	15	8	1.09	0.5	4.2	12	6	9.88	NO HTD	12
32	Masc	13	8.2	1.1	1.3	7.9	15	7	15.4	NO HTD	5.38461538
45	Masc	12	6.5	0.9	1.3	10	28	14	12	NO HTD	10.7692308
65	Masc	13	6.2	0.88	1.2	8	42	22	11	NO HTD	18.3333333

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D. F., a					
	Día	Mes	Año		

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. **“RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA ALCOHÓLICA, HIPOCALCEMIA E HIPERAZOEMIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN.**”, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en la revisión de la información de mi expediente clínico con fines de investigación clínica.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: Observación de la historia natural de la enfermedad en pacientes con insuficiencia hepática por etilismo crónico. Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podrá consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con el Médico Investigador responsable ó Jefe del Servicio < e > y de considerarse necesario, se notificará al Jefe de Enseñanza e Investigación < > y a la Dirección de Educación e Investigación de la SSDF, en donde se decidirá la necesidad de convocar al investigador principal y al Cuerpo colegiado competente, para su resolución.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.	Firma.	
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.	Firma.	
Domicilio.		Teléfono

Nombre y firma del testigo.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del Investigador responsable.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

c. c. p. Paciente o familiar

c. c. p. Investigador (conservar en el expediente de la investigación)