



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**TÍTULO
“FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA: ESTUDIO
EPIDEMIOLÓGICO Y DE SOBREVIVENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL
DE ATENCIÓN”**

REGISTRO R-2019-3601-156

**TESIS QUE PRESENTA
DR. GUILLERMO VILLARREAL VARGAS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN:**

GASTROENTEROLOGÍA

**ASESORES DE TESIS:
DR. RICARDO SANDOVAL SALAS**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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).

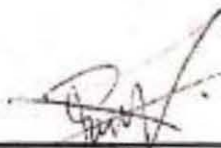
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



DR. RICARDO SANDOVAL SALAS
ASESOR CLÍNICO
ESPECIALIDAD: GASTROENTEROLOGÍA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOPTICA CONBIOPTICA 09 CFI 023 2017082

FECHA Martes, 09 de julio de 2019

Dr. RICARDO SANDOVAL SALAS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y DE SOBREVIDA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-156

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

DATOS DE INVESTIGADORES

Director de tesis: Dr. Ricardo Sandoval Salas
Matricula: 99362912
Cargo: Médico adscrito.
Adscripción: Departamento de Gastroenterología.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 55 56 27 69 00.
Correo: ricsansalas@hotmail.com

Tesista: Dr. Guillermo Villarreal Vargas
Matricula: 98368708
Cargo: Médico residente
Adscripción: Departamento de Gastroenterología.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 66 72 46 15 78
Correo: gvillarreal0389@gmail.com

Investigador responsable: Dra. Nayeli X. Ortiz Olvera
Matricula: 99375202
Cargo: Médico adscrito.
Adscripción: Departamento de Gastroenterología.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 55 56 27 69 00.
Correo: nayelixoortiz@gmail.com

Dra. Rosalba Moreno Alcantar
Cargo: Jefe de Servicio
Matricula: 10681690
Adscripción: Departamento de Gastroenterología
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 55 56 27 69 00
Correo: rosalba_moreno@yahoo.com.mx

Lugar del estudio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

ÍNDICE

RESUMEN.....	06
MARCO TEÓRICO.....	09
Introducción.....	09
Epidemiología.....	09
Etiología.....	09
Fisiopatología.....	10
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	14
Pronóstico.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
OBJETIVOS.....	20
HIPÓTESIS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
Diseño de estudio.....	21
Universo de trabajo.....	21
Selección de la muestra.....	21
Duración del estudio.....	23
VARIABLES	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	46
ANEXOS.....	49

“FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y DE SOBREVIVENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”

RESUMEN

Introducción: El concepto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica ha sido ampliamente utilizado para pacientes críticos que requieren apoyo con una terapia puente para el trasplante hepático. En 2009 la Asociación de Asia Pacífico para estudio del hígado estableció el primer consenso para la Falla Hepática Aguda sobre Crónica y en 2014 se extendió la definición de la misma para incluir una alta tasa de mortalidad a 28 días. Existen múltiples variaciones en esta terminología, lo cual ha generado hasta 13 distintas definiciones para la patología. Esto ha resultado en dificultad para lograr identificar a los pacientes involucrados por la evolución tórpida y alta mortalidad que suelen presentar.

Objetivo: Describir las características clínicas, bioquímicas y la mortalidad que presentan una serie de pacientes con diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica manejados en un hospital de tercer nivel de atención.

Diseño del estudio: Descriptivo Observacional Transversal

Material y Métodos: En este estudio se realizó en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del IMSS, con pacientes que cumplieron el diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica (definida de acuerdo a los criterios de la Asociación Europea de Estudio del Hígado), que ingresaron al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre diciembre 2015 y abril 2019. Los criterios de inclusión fueron: a. Mayores de 18 años de edad, de ambos géneros, con diagnóstico de cirrosis hepática confirmada por biopsia hepática o por criterios clínicos, bioquímicos, de imagen y endoscópico. b. Cumplir criterios de la Asociación Europea de Estudio del Hígado para Falla Hepática Aguda Sobre Crónica. c. Seguimiento mínimo de 28 días en el servicio de Gastroenterología del HE CMN Siglo XXI. Criterios de exclusión: a. Hospitalización electiva, b. Ingreso a servicio de Admisión Continua por razón distinta a descompensación aguda, c. Hepatocarcinoma fuera de manejo acorde a los criterios de Milán d. Para pacientes que documentaron más de 1 hospitalización durante el período de estudio, solo se documentó el primer ingreso para análisis. Criterios de eliminación: a. Los pacientes que no cuenten con los exámenes bioquímicos necesarios para los fines del estudio, b. Los pacientes que no cuenten con el seguimiento necesario para los fines del estudio. Se valoraron las características clínicas y bioquímicas de los pacientes, escalas de severidad relacionadas a la patología y tasa de mortalidad a los 7 y 28 días.

Resultados: De los 54 pacientes incluidos en el estudio, la media de edad fue de 56 años, se documentó etilismo crónico como la principal causa de cirrosis (33.33%), causas infecciosas como etiología de la descompensación (42.59%), dentro de las fallas orgánicas la renal fue la de mayor incidencia (85.19%). Los pacientes en promedio fueron Child Pugh C con 11 puntos, MELD 36 puntos, MELD-Na 37 puntos, D’Amico 6 puntos, ACLF grado III (48.14%), CLIF-C 56 puntos, CLIF SOFA 12 puntos. Dentro de las características bioquímicas destacan medias de leucocitos de 12.91, creatinina de 3.34 y bilirrubinas totales de 18.97.

Conclusiones: Nuestro estudio proporciona una ventana a las características clínicas y bioquímicas en la población mexicana la cual no ha sido evaluada. Dentro de las características epidemiológicas de la población el principal dato que caracteriza al estudio es la presencia de alta incidencia de falla hepática aguda sobre crónica grado III la cual puede ser explicada por las características de nuestro centro como unidad de referencia. Se documentaron tasas de mortalidad a 7 y 28 días del 33.33% y 83.33% respectivamente, por encima de lo reportado por la literatura potencialmente explicadas por la distribución del grado de la falla hepática aguda sobre crónica y el tamaño de la muestra, además de un potencial diagnóstico tardío por la baja sospecha clínica de este tipo de complicaciones. Se corrobora lo reportado en la literatura en relación a predictores independientes de mortalidad como lo son el desarrollo de falla orgánica específica (renal), niveles altos de leucocitos y la determinación de CLIF SOFA.

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno	Villarreal
Apellido materno	Vargas
Nombre (s)	Guillermo
Teléfono	Teléfono cel. 8110507245
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad	Medicina.
Carrera	Especialista en Medicina (Gastroenterología).
Número de cuenta	515227178
2.- Datos del asesor	
Apellido paterno	Sandoval
Apellido materno	Salas
Nombre (s)	Ricardo
3.- Datos de la tesis	
Título	Falla hepática aguda sobre crónica: estudio epidemiológico y de sobrevida en un centro de tercer nivel de atención.
Número de páginas	54 paginas
Año	2019
Número de Registro	R-2019-3601-156

1) MARCO TEÓRICO:

1.1) Introducción

La Falla Hepática Aguda sobre Crónica es un síndrome clínico que se manifiesta como una disfunción hepática aguda y grave, esto como consecuencia a múltiples insultos. Se describió el término en 1995 para describir una condición en la que un daño agudo y crónico hepático actúan simultáneamente en el paciente (1). En un paciente que cuenta con una hepatopatía de base, un daño agudo puede condicionar falla hepática de manera rápida y progresiva, con una alta mortalidad a corto plazo debido a la pobre reserva funcional (2). Sin embargo, existe la posibilidad de lograr detener la falla hepática progresiva mediante el manejo del daño agudo, previniendo el desarrollo de sepsis y de falla orgánica extrahepática, además de manejo hepático de soporte (3).

1.2) Epidemiología:

Las múltiples definiciones existentes dificultan el poder predecir una proporción estimada de pacientes cirróticos que cumplen criterios para el diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica. Sin embargo, se estima que esta patología está presente entre el 24% y 40% de la totalidad de pacientes cirróticos ingresados a una unidad hospitalaria (2, 4).

1.3) Etiología:

En relación a la etiología de la hepatopatía crónica. En el estudio CANONIC se establece que la principal etiología en la población europea es el etilismo crónico, seguido por causas virales o una combinación de ambas, misma que ha sido

documentada en población norteamericana (2). Sin embargo, el cambio en el patrón alimentario y estilo de vida de la población mundial, muy probablemente generará un cambio en la etiología en los próximos años a la esteato hepatitis no alcohólica (5).

Al hablar de potenciales desencadenantes de la descompensación en la Falla Hepática Aguda sobre Crónica, la prevalencia tiende a variar en relación con el lugar involucrado. En población europea, el desarrollo de procesos infecciosos y el etilismo fueron los principales desencadenantes documentados mediante el estudio CANONIC (2,6). Por otro lado, China muestra episodios de recaída en pacientes con diagnóstico previo de hepatitis B como principal desencadenante, seguido por los procesos infecciosos (7). Sin embargo, a pesar de estudios extensos a los pacientes con esta patología, en 20%-45% de los casos no es posible documentar un desencadenante (2,6,8).

1.4) Fisiopatología:

La falla hepática en esta patología es multifactorial y auto sostenible. El insulto agudo o patógeno, directa o indirectamente activa distintas vías celulares y vías inflamatorias mediadas por citosinas generando daño tisular y la liberación de patrones moleculares asociados al daño, además de más citosinas (9). En pacientes que presentan daño tisular secundario a un proceso infeccioso, este es condicionado por 3 factores: acción directa de factores de virulencia, respuesta inmune excesiva por parte del hospedero y falla en los mecanismos de tolerancia inmunitaria.

Distintos patógenos como productos bacterianos y toxinas, llegan al hígado mediante translocación de nivel intestinal a la circulación portal. La secuencia de

eventos generalmente fluye desde la aparición de la agresión en agudo, el desarrollo de una lesión inflamatoria con posterior desregulación inmune, aparición de datos de respuesta inflamatoria sistémica, la generación de una respuesta antiinflamatoria compensadora y una respuesta regenerativa que llevará al organismo a la recuperación de la falla hepática o a la progresión de la misma con involucro de órganos extrahepáticos (2).

En pacientes en los que se documenta a la sepsis como desencadenante se considera que la afección más frecuentemente relacionada es el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea. Durante la fase aguda de la infección, los pacientes cirróticos muestran elevación en niveles de citosinas proinflamatorias como FNT alfa e IL-6 en comparación con pacientes no cirróticos. Múltiples estudios sugieren que la existencia de una respuesta inflamatoria excesiva lo cual a la larga muestra un impacto en la mortalidad del paciente cirrótico (2,10).

En aquellos pacientes que muestran como desencadenante un cuadro de hepatitis alcohólica, la cual es causante del 25% de los casos de Falla Hepática Aguda sobre Crónica, se considera que la severidad del cuadro está en relación con el desarrollo de falla orgánica favorecida por inflamación sistémica (2). El consumo excesivo de alcohol se asocia con disbiosis intestinal y aumento en la permeabilidad intestinal lo que favorece la translocación bacteriana. Sin embargo, datos de inflamación sistémica son detectados en pacientes con hepatitis alcohólica sin presencia de proceso infeccioso asociado por mecanismos aún inciertos (8,11).

Cabe recalcar que existe un 40%-50% de pacientes que desarrollan inflamación sistémica sin un desencadenante identificable. Existen 3 hipótesis establecidas con miras a explicar este suceso en este tipo específico de pacientes: La primera sugiere que existen metabolitos producto de la flora intestinal que alcanzan la circulación sistémica estimulando inflamación. Datos que apoyan a la misma son la evidencia de disbiosis intestinal en pacientes cirróticos y la producción de metabolitos por la flora bacteriana que pueden interactuar con la respuesta inflamatoria en el paciente no cirrótico. La segunda hipótesis involucra la translocación de patrones moleculares asociados a patógenos. Por último, la tercera hipótesis sugiere la acción de patrones moleculares asociados al daño (2,11).

1.5) Diagnóstico:

Se considera que los criterios diagnósticos propuestos por el Consorcio EASL-CLIF representan el primero que ha sido creado con análisis de una base de datos prospectiva amplia incluyendo a todos los pacientes con cirrosis, sin importar la presencia de infecciones, con la realización de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico europeo, el estudio CANONIC. En base al mismo, se establece el diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica con el desarrollo de una descompensación aguda en el paciente cirrótico, asociado a disfunción orgánica y alta tasa de mortalidad a corto plazo (mortalidad a 28 días mayor o igual al 15%) (2,12).

La puntuación de SOFA fue el modelo utilizado para establecer el diagnóstico de disfunción orgánica. Pero considerando que esta escala no toma a consideración características específicas de los pacientes cirróticos, se realizaron modificaciones

generando el CLIF-SOFA. Los puntajes en esta escala se encuentran en relación con la tasa de mortalidad a 28 y 90 días (2,13). Dado que ciertas fallas orgánicas como la renal o el desarrollo de encefalopatía en asociación con fallas orgánicas únicas presentar de igual forma impacto en la mortalidad, se establecieron los criterios diagnósticos ACLF en base a la presencia, tipo y número de fallas orgánicas. Se clasificó la severidad en distintas etapas en base al número de fallas orgánicas en ACLF grado 1, grado 2 y grado 3 y correlacionando la mortalidad con la severidad de la patología (14).

<i>Criterios EASL para diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica</i>	
Falla Hepática	Niveles de Bilirrubina > 12 mg/dL
Falla Renal	Niveles de Creatinina ≥ 2.0 mg/dL
Falla Neurológica	Encefalopatía West-Haven grado 3-4
Falla Coagulación	INR ≥ 2.5
Falla Circulatoria	Uso de presores (terlipresina o catecolaminas)
Falla Respiratoria	PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 ó SpO ₂ / FiO ₂ ≤ 214 ó necesidad de ventilación mecánica

Tabla 1: Criterios EASL diagnósticos de FHASC.

La Falla Hepática Aguda sobre Crónica grado 1 se definió como la presencia de falla renal aislada; la presencia de falla única hepática, de coagulación, circulatoria o respiratoria asociada a una cifra de creatinina sérica entre 1.5-1.9 mg/dL y/o encefalopatía hepática grado 1-2; ó la presencia de falla neurológica asociada a una creatinina sérica de 1.5-1.9 mg/dL. Falla grado 2 se definió como la presencia de 2 fallas orgánicas; y la falla grado 3 se definió como la presencia de 3 ó más fallas orgánicas (2).

El desarrollo de Falla Hepática Aguda sobre Crónica puede ocurrir tanto en pacientes con cirrosis previamente compensada, descompensada, así como en pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis (7). Es por esto que la Organización

Mundial de la Salud propuso una nueva clasificación de ACLF en tres grupos: ACLF tipo A en relación a pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis: ACLF tipo B en relación con pacientes cirróticos compensados y ACLF tipo C en relación con pacientes cirróticos con descompensaciones previas. En relación con esta clasificación, el estudio CANONIC mostró que los pacientes con ACLF tipo C presentaban una mortalidad significativamente menor en comparación con los pacientes tipo B. La justificación aún requiere investigación, pero existe la sospecha de potencial relación con pobre tolerancia orgánica a la respuesta inflamatoria por parte de los pacientes sin descompensaciones previas (2,15).

1.6) Tratamiento:

Existen múltiples estrategias en el manejo de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica. Estas incluyen medidas generales, terapias específicas, terapias puente y tratamientos definitivos (3).

1.61) Medidas Generales

- **Nutrición:** Aunque la mayoría de los pacientes cirróticos cuentan con desnutrición moderada a severa, muchos de los pacientes con FHASC presentan estados nutricionales bastante bien preservados. El apoyo nutricional óptimo en esta patología no ha sido bien definido aún. Anorexia resulta en aumento en niveles circulantes de FNT y leptina, retraso del vaciamiento gástrico, ascitis, aumento en niveles de bilirrubina y colestasis, alteración en la composición de la bilis y su síntesis, aumentando demanda catabólica. Se recomienda una meta de 1.5-2.0 gramos de proteína por

kilogramo al día y 39 kcal/día para lograr una mejoría en encefalopatía hepática y sobrevida general (16,17).

- **Terapia intensiva:** Pacientes con FHASC requieren monitorización estrecha con miras a detectar desarrollo de datos sugestivos de respuesta inflamatoria sistémica, hipotensión o choque. No exista al momento información que respalde el uso de antimicrobianos profilácticos. La presencia de respuesta inflamatoria sistémica se asocia a alta mortalidad. (2,18) Pacientes con FHASC + choque séptico presentan mortalidad sobrepasando el 80%. El choque séptico en estos pacientes presenta respuesta a manejo hídrico en alrededor del 12% y vasopresor en el 50% de los pacientes. Existe evidencia limitada en relación con el uso de albúmina con miras a mejorar volumen intravascular, prevenir y manejar lesión renal aguda e infecciones (19,20) 40% de los pacientes desarrollará encefalopatía hepática, utilizando terapias antiamonio como la lactulosa y rifaximina. Falla renal se presenta en 25% de los pacientes. Existen múltiples factores asociados al desarrollo de lesión renal dentro de los que se incluyen el síndrome hepatorenal tipo 1, necrosis tubular aguda, hipovolemia, sepsis o nefropatía por pigmentos biliares. La presencia de lesión renal se asocia a aumento de la mortalidad a 7 días (38% vs 7%, $P < 0.05$). El manejo con terlipresina + albúmina es efectivo en el 35% de los pacientes. Los no respondedores requieren terapia de reemplazo renal como hemodiálisis intermitente o terapia lenta continua (21, 22).

1.62) Terapias específicas

- **Tratamiento para hepatitis B:** Reducción rápida de niveles de VHB suprime la necrosis hepatocelular y elevación de citosinas. La reducción por debajo de 2 logaritmos de la basal dentro de las 2 primeras semanas con tenofovir mejoró la sobrevida libre de trasplante del 17% al 57% en estudios controlados aleatorizados (23).
- **Tratamiento para daño por alcohol:** El manejo incluye plan nutricional personalizado, rehabilitación psicosocial, tratamiento para la abstinencia y manejo para suprimir la inflamación o producción de FNT (esteroides o pentoxifilina) (24).
- **Tratamiento para hepatitis autoinmune:** Hasta 20% de los pacientes presentar cuadros clínicos sugerentes de falla hepática aguda. El uso de esteroides es controversial, pacientes que presentan mayor beneficio y menor tasa de falla al tratamiento con presencia de MELD de 20 ó menor. Existen opciones limitadas de tratamiento por lo que se inclina por realización de trasplante hepático temprano (25).

1.63) Terapias emergentes: Terapia a base de N-acetil cisteína, modulación de flora intestinal, terapia anti TNF y trasplante de microbiota fecal se consideran terapias emergentes y nuevas opciones en el manejo de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica. Terapias como los probióticos, talidomida y recambio plasmático se consideran experimentales por falta de respaldo al momento (3).

1.64) Terapia puente

- **Soporte artificial hepático:** Busca retiro de toxinas potenciales, prevenir exacerbación de la falla hepática, estimular la regeneración hepática y apoyar

a las funciones del hígado. El paciente con falla hepática presenta acumulación de concentraciones tóxicas de bilirrubina, ácidos biliares, amonio, productos de degradación proteica, lactato, glutamina, mediadores de estrés oxidativo, ácidos grasos libres, metabolitos del hierro y citosinas pro inflamatorias sanguíneas y tisulares. El soporte artificial hepático utilizando una diálisis con albúmina ayuda al retiro de dichas sustancias, mejora la circulación sistémica y esplácnica, regeneración hepática y sirve de puente para el trasplante hepático. Actualmente, existen 2 dispositivos que proveen este sistema; el Sistema Recirculante Absorbente Molecular (MARS) y el Sistema de Separación y Absorción Fraccionada Plasmática (Prometheus). Existe poca información del uso de estas terapias en pacientes con FHASC. El estudio RELIEF utilizando MARS reportó descenso de cifras de creatinina y bilirrubina con mejora de encefalopatía hepática en el 4to día de tratamiento, pero sin impacto en la sobrevida. El estudio HELIOS utilizando Prometheus reportó reducción en niveles de bilirrubina y beneficio en la sobrevida de pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 y MELD mayor de 30. Se considera que el soporte artificial hepático es una herramienta útil en pacientes selectos para mejorar estado clínico y bioquímico previo al trasplante (26,27).

1.65) Tratamiento definitivo

- **Trasplante hepático:** Potencial opción curativa sin importar la etiología. Sin embargo, el trasplante es solo viable en alrededor del 25% de los pacientes con FHASC. Utilizando las definiciones de EASL-CLIF, el desarrollo de falla hepática asociado a un CLIF-C elevado muestran una sobrevida libre de

trasplante del 12.8%. El trasplante temprano (dentro de una mediana de 11 días) muestra una sobrevida del 75% a 1 año. La presencia de 4 ó más fallas orgánicas al momento del ingreso, CLIF-C mayor a 64 puntos a los 3-7 días y ausencia de trasplante hepático conlleva mortalidad del 100% a 28 días (2,9).

1.7) Pronóstico:

En base al estudio CANONIC y a la clasificación de ACLF se establece la siguiente mortalidad (2):

- Grado I: mortalidad a 28 y 90 días de 22.1% y 40.7% respectivamente
- Grado II: mortalidad a 28 y 90 días de 32.0% y 52.3% respectivamente
- Grado III: mortalidad a 28 y 90 días de 76.7% y 79.1% respectivamente

Previamente, solo contábamos con la escala de MELD, MELD-Na y Child-Pugh-Turcotte para evaluar el pronóstico de los pacientes con FHASC. Sin embargo, estas escalas presentaban limitantes para predecir pronóstico ya que no consideraban todas las potenciales fallas orgánicas extra hepáticas. El estudio CANONIC desarrolló la escala de CLIF SOFA que ayudó a la clasificación en base a número y tipo de falla orgánica, además de mostrar utilidad como factor pronóstico. La certeza de esta escala se ha mostrado significativamente superior al MELD, MELD-Na y Child-Pugh-Turcotte.

De igual forma, se ha desarrollado y validado una nueva escala diagnóstica llamada CLIF-C ACLF, combinando criterios de CLIF SOFA con variables de edad y cifra de leucocitos. La fórmula se calcula con el siguiente logaritmo: $CLIF-C\ ACLFs = 10 \times (0.33 \times CLIF-C\ OFs + 0.04 \times age + 0.63 \times \ln(WBC\ count) - 2)$. Se obtiene un

puntaje entre 0 y 100. Esta escala ha demostrado un mejor estimado en la tasa de mortalidad a 28 y 90 días (2, 6, 8).

Al momento de evaluar el pronóstico en pacientes con FHASC se debe de tener presente que se trata de un síndrome dinámico que puede mejorar o empeorar durante la hospitalización. En base al estudio CANONIC se demostró que el ACLF inicial mejoró o resolvió en el 49% de los pacientes, se mantuvo estable en el 30% y empeoró en el 20%. La resolución dependió del ACLF inicial, resolviendo en el 55% del grado 1, pero solamente resolviendo en el 15% del grado 3. De igual manera se demostró que la evolución clínica del paciente fue el principal determinante de la mortalidad a corto plazo (2,15).

2) JUSTIFICACIÓN:

La Falla Hepática Aguda sobre Crónica es una patología de reciente reconocimiento caracterizada por falla multiorgánica en pacientes cirróticos y que basa su importancia en su diferenciación de la cirrosis descompensada dado que la FHASC se asocia a altas tasas de mortalidad a corto plazo.

Actualmente los principales estudios de referencia son en base a las recomendaciones del estudio CANONIC propuesto por el Consorcio de Falla Hepática Crónica afiliado a la Asociación Europea para Estudio del Hígado y el consenso propuesto por la Asociación Asia Pacífico para Estudio del Hígado. Sin embargo, estas publicaciones involucran grupos poblacionales principalmente europeos y asiáticos los cuales pueden llegar a presentar múltiples diferencias al tratar de transpolar sus resultados a la población latinoamericana. De igual forma, la

información sobre población norteamericana es limitada. En relación a población latinoamericana existen escasos estudios principalmente involucrando población brasileña, pero no contamos con información sobre la patología específicamente en relación a población mexicana, sus características clínicas y el impacto de las mismas en la mortalidad.

3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Qué características clínicas, bioquímicas y tasa de mortalidad a corto plazo se presentan en pacientes que desarrollan Falla Hepática Aguda sobre Crónica, en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI? La importancia de esta información radica en la poca información que existe al respecto en nuestro medio.

4) OBJETIVO GENERAL:

1.- Conocer las características clínicas y bioquímicas en pacientes que desarrollan Falla Hepática Aguda Sobre Crónica, en el Departamento de Gastroenterología del Centro Médico Nacional siglo XXI.

5) OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer la tasa de mortalidad a 7 días en los pacientes que desarrollan Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

2. Conocer la tasa de mortalidad a 28 días en los pacientes que desarrollan Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

6) HIPÓTESIS:

Existen ciertas características clínicas y bioquímicas en el paciente mexicano con Falla Hepática Aguda sobre Crónica que generan un impacto en la mortalidad asociada a la patología.

7) MATERIAL Y METODOS:

7.1) DISEÑO DEL ESTUDIO: Descriptivo Observacional Transversal. Estudio para establecer las características clínicas, bioquímicas y mortalidad en pacientes con Falla Hepática Aguda Sobre Crónica.

7.2) UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con el diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica (definida de acuerdo a los criterios de la Asociación Europea de Estudio del Hígado), que ingresaron al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre diciembre 2015 y abril 2019 y que cumplieron con los criterios de selección.

7.3) SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Se incluyeron todos los pacientes cirróticos con diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica, con base a los resultados de las pruebas clínicas y analíticas,

quienes cumplieron con los criterios de la Asociación Europea de Estudio del Hígado.

a) Criterios de Inclusión

- a. Mayores de 18 años de edad, de ambos géneros, con diagnóstico de cirrosis hepática confirmada por biopsia hepática o por criterios clínicos, bioquímicos, de imagen y endoscópico.
- b. Cumplir criterios de la Asociación Europea de Estudio del Hígado para Falla Hepática Aguda Sobre Crónica.
- c. Seguimiento mínimo de 28 días en el servicio de Gastroenterología del HE CMN Siglo XXI.

b) Criterios de exclusión

- a. Hospitalización electiva
- b. Ingreso a servicio de Admisión Continua por razón distinta a descompensación aguda
- c. Hepatocarcinoma fuera de manejo acorde a los criterios de Milán
- d. Para pacientes que documentaron más de 1 hospitalización durante el período de estudio, solo se documentó el primer ingreso para análisis.

c) Criterios de eliminación

- a) Los pacientes que no contaron con los exámenes bioquímicos necesarios para los fines del estudio.
- b) Los pacientes que no contaron con el seguimiento necesario para los fines del estudio.

7.4) DURACIÓN DEL ESTUDIO: Un año.

8) VARIABLES:

Características clínicas de los pacientes: Edad, sexo. Etiología de cirrosis: Etilismo, Hepatitis autoinmune, Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, Colangitis Biliar Primaria, Virus de Hepatitis C, Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina, Enfermedad de Wilson, No determinada. Potencial precipitante: Hemorragia digestiva, infeccioso, Hepatitis Alcohólica, Consumo de hepatotóxicos, Ninguno. Fallas orgánicas: Hepática, Renal, Neurológica, Circulatoria, Respiratoria, Coagulación. Punto de partida Infeccioso: Abdominal, Urinario, Tejidos Blandos. Agente aislado: E. coli BLEE+, E. coli BLEE-, A. baumannii, Aeromonas sobria, S. aureus, K. pneumoniae, Streptococcus mitis, Pseudomona aeruginosa. Clase ACLF: Grado I, Grado II, Grado III. Child Pugh: Child Pugh A, Child Pugh B, Child Pugh C. Ascitis: Grado I, Grado II, Grado III. Características bioquímicas: MELD, MELD-Na, D'Amico, Leucocitos, Neutrófilos, Hemoglobina, Plaquetas, Bilirrubina total, Bilirrubina directa, Bilirrubina indirecta, INR, ALT, AST, GGT, Fosfatasa Alcalina, Albúmina, Creatinina, Glucosa, Sodio. Desenlace a 7 días: Vivo, Defunción. Desenlace a 28 días: Vivo, Defunción.

8.1) Variables y escala de medición:

Tabla 2: variables y escalas de medición

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Fuente
Edad	Cuantitativa discreta	Numérica	Años	Expediente clínico
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Femenino Masculino	Expediente clínico
Etiología de cirrosis	Cualitativa ordinal	Nominal	Etilismo, Hepatitis autoinmune,	Expediente clínico

			Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, Colangitis Biliar Primaria, Virus de Hepatitis C, Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina, Enfermedad de Wilson, No determinada.	
Potencial Precipitante	Cualitativa ordinal	Nominal	Hemorragia digestiva, infeccioso, Hepatitis Alcohólica, Consumo de hepatotóxicos, Ninguno.	Expediente clínico
Falla Hepática	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si, No	Expediente clínico
Falla Renal	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si, No	Expediente clínico
Falla Neurológica	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si, No	Expediente clínico
Falla Respiratoria	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si, No	Expediente clínico
Falla Circulatoria	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si, No	Expediente clínico
Falla Coagulación	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si, No	Expediente clínico
Punto de partida infeccioso	Cualitativa ordinal	Nominal	Abdominal, Urinario, Tejidos	Expediente clínico

			Blandos.	
Agente aislado	Cualitativa ordinal	Nominal	E. coli BLEE+, E. coli BLEE-, A. baumannii, Aeromonas sobria, S. aureus, K. pneumoniae, Streptococcus mitis, Pseudomona aeruginosa.	Expediente clínico
Clase ACLF	Cualitativa ordinal	Numérica	Grado I, II ó III	Expediente clínico
Child Pugh	Cualitativa ordinal	Numérica	Child Pugh A, B ó C	Expediente clínico
Ascitis	Cualitativa ordinal	Numérica	Grado I, II ó III	Expediente clínico
MELD	Cuantitativa	Numérica	Puntos	Expediente clínico
MELD-NA	Cuantitativa	Numérica	Puntos	Expediente clínico
D Amico	Cualitativa ordinal	Numérica	Clase 1, 2, 3, 4, 5 ó 6	Expediente clínico
Leucocitos	Cuantitativa	Numérica	10x3/microlitros	Expediente clínico
Neutrófilos	Cuantitativa	Numérica	10x3/microlitros	Expediente clínico
Hemoglobina	Cuantitativa	Numérica	Gramos/decilitro	Expediente clínico
Plaquetas	Cuantitativa	Numérica	10x3/microlitros	Expediente clínico
Bilirrubina total	Cuantitativa	Numérica	Miligramos/decilitro	Expediente clínico
Bilirrubina	Cuantitativa	Numérica	Miligramos/decilitro	Expediente

directa				clínico
Bilirrubina indirecta	Cuantitativa	Numérica	Miligramos/decilitro	Expediente clínico
INR	Cuantitativa	Numérica	Estandarizado	Expediente clínico
ALT	Cuantitativa	Numérica	Unidades/litro	Expediente clínico
AST	Cuantitativa	Numérica	Unidades/litro	Expediente clínico
GGT	Cuantitativa	Numérica	Unidades/litro	Expediente clínico
Fosfatasa Alcalina	Cuantitativa	Numérica	Unidades/litro	Expediente clínico
Albúmina	Cuantitativa	Numérica	Gramos/decilitro	Expediente clínico
Creatinina	Cuantitativa	Numérica	Miligramos/decilitro	Expediente clínico
Glucosa	Cuantitativa	Numérica	Miligramos/decilitro	Expediente clínico
Sodio	Cuantitativa	Numérica		Expediente clínico
Desenlace 7 días	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Vivo, Defunción	Expediente clínico
Desenlace 28 días	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Vivo, Defunción	Expediente clínico

8.2) Definición de variables:

Edad:

Definición conceptual: número de años cumplidos en un sujeto.

Definición operacional: Se consideran años cumplidos transcurridos y once meses 29 días después del último año cumplido.

Género:

Definición conceptual: categoría a la cual se asigna a un individuo según el sexo al que pertenece.

Definición operacional: se considera género femenino y masculino.

Etiología de la cirrosis:

Definición conceptual: Causante potencial de la cirrosis. Se define cirrosis como la consecuencia final de una gran variedad de enfermedades hepáticas crónicas, que lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y una disminución progresiva de sus funciones. La histología es lo que define esta entidad y se caracteriza por la aparición de necrosis hepatocelular, fibrosis y nódulos de regeneración.

Definición operacional: Se determinará el causante de la cirrosis del paciente: Etilismo, Hepatitis autoinmune, Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, Colangitis Biliar Primaria, Virus de Hepatitis C, Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina, Enfermedad de Wilson, No determinada.

Potencial precipitante:

Definición conceptual: Factor que actúa como potencial agresor agudo desencadenante de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica

Definición operacional: Se determinará el agresor agudo desencadenante de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica: Hemorragia digestiva, infeccioso, Hepatitis Alcohólica, Consumo de hepatotóxicos, Ninguno.

Falla Hepática:

Definición conceptual: Se cumplen criterios en base a lo establecido por la Asociación Europea de Estudio del Hígado para falla hepática.

Definición operacional: Paciente que presenta niveles de Bilirrubina > 12 mg/dL dentro del contexto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Falla Renal:

Definición conceptual: Se cumplen criterios en base a lo establecido por la Asociación Europea de Estudio del Hígado para falla renal.

Definición operacional: Paciente que presenta niveles de Creatinina ≥ 2.0 mg/dL dentro del contexto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Falla Neurológica:

Definición conceptual: Se cumplen criterios en base a lo establecido por la Asociación Europea de Estudio del Hígado para falla neurológica.

Definición operacional: Paciente que presenta Encefalopatía West-Haven grado 3-4 dentro del contexto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Falla Respiratoria:

Definición conceptual: Se cumplen criterios en base a lo establecido por la Asociación Europea de Estudio del Hígado para falla respiratoria.

Definición operacional: Paciente que presenta $PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ ó $SpO_2 / FiO_2 \leq 214$ ó necesidad de ventilación mecánica dentro del contexto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Falla Circulatoria:

Definición conceptual: Se cumplen criterios en base a lo establecido por la Asociación Europea de Estudio del Hígado para falla circulatoria.

Definición operacional: Paciente que presenta la necesidad de uso de presores (terlipresina o catecolaminas) dentro del contexto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Falla Coagulación:

Definición conceptual: Se cumplen criterios en base a lo establecido por la Asociación Europea de Estudio del Hígado para falla de coagulación.

Definición operacional: Paciente que presenta $\text{INR} \geq 2.5$ dentro del contexto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Punto de partida infeccioso:

Definición conceptual: Sitio responsable de desencadenar proceso infeccioso.

Definición operacional: Sitio potencialmente responsable en caso de documentarse un desencadenante infeccioso de la Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Agente asilado:

Definición conceptual: Microorganismo que se evidencia en cultivo específico.

Definición operacional: Microorganismo aislado en relación a cultivo de punto de partida infeccioso.

Clase ACLF:

Definición conceptual: Escala que se utiliza para establecer severidad en pacientes con Falla Hepática Aguda sobre Crónica.

Definición operacional: Grado 1 se definió como la presencia de falla renal aislada; la presencia de falla única hepática, de coagulación, circulatoria o respiratoria asociada

a una cifra de creatinina sérica entre 1.5-1.9 mg/dL y/o encefalopatía hepática grado 1-2; ó la presencia de falla neurológica asociada a una creatinina sérica de 1.5-1.9 mg/dL. Falla grado 2 se definió como la presencia de 2 fallas orgánicas; y la falla grado 3 se definió como la presencia de 3 ó más fallas orgánicas.

Child Pugh:

Definición conceptual: índice para determinar clase funcional hepática, incluye 5 variables, 3 bioquímicas, bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina y 2 clínicas, ascitis y encefalopatía hepática.

Definición operacional: A las 5 variables se les otorga un puntaje (a. ascitis: ausente (1), leve (2), moderada (3), b. encefalopatía: no (1), grado I-II (2), grado III-IV (3), c. albúmina: >3.5 gr/dL (1), 2.8-3.5 gr/dL (2), <2.8 gr/dL (3), d. BT: <2 (1), 2-3 (2), >3 (3), y, e. tiempo de protrombina: <2 segundos (1), 2-4 segundos (2), >4 segundos (3)), este puntaje puede ir de 5 a 15 y se clasifica en 5 grupos funcionales, Child Pugh A (5-6 puntos), Child Pugh B (6-9 puntos) y Child Pugh C (10-15 puntos).

MELD:

Definición conceptual: Escala que se utiliza para predecir significativamente la mortalidad en pacientes con cirrosis y hemorragia variceal.

Definición operacional: El sistema de puntuación se realiza a través de una fórmula que contiene cuatro variables objetivas, las cuales son bilirrubina, creatinina, el INR y la necesidad de terapia sustitutiva renal, y se calcula con la siguiente formula: $3,8 (\log \text{bilirrubina mgr/dl}) + 11,2 \log \text{INR} + 9,6 \log \text{creatinina mgr/dl} + 6,4$. se obtiene una puntuación entre 5 y 40 puntos. Evalúa la mortalidad a 6 semanas, y se

considera que un MELD <18 y >18, predice una mortalidad del 8 y el 46% respectivamente.

MELD-Na

Definición conceptual: Escala que se utiliza para predecir significativamente la mortalidad en pacientes con cirrosis y hemorragia variceal.

Definición operacional: El sistema de puntuación se realiza a través de una fórmula que contiene cuatro variables objetivas, las cuales son bilirrubina, creatinina, el INR, sodio y la necesidad de terapia sustitutiva renal, y se calcula con la siguiente formula: $MELD-Na = MELD - Na - 0.025 * MELD * (140 - Na) + 140$.

Ascitis:

Definición conceptual: Acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal.

Definición operacional: Grado I: únicamente detectable por medio de estudio de imagen; Grado II: Clínicamente evidente, Grado III: a tensión.

Leucocitos:

Definición conceptual: Nivel de leucocitos al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de leucocitos determinado por laboratorio a su ingreso.

Neutrófilos:

Definición conceptual: Nivel de neutrófilos al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de neutrófilos determinado por laboratorio a su ingreso.

Hemoglobina:

Definición conceptual: Nivel de hemoglobina al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de hemoglobina determinado por laboratorio a su ingreso.

Plaquetas:

Definición conceptual: Nivel de plaquetas al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de plaquetas determinado por laboratorio a su ingreso.

Bilirrubina total:

Definición conceptual: Nivel de bilirrubina total al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de bilirrubina total determinado por laboratorio a su ingreso.

Bilirrubina directa:

Definición conceptual: Nivel de bilirrubina directa al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de bilirrubina directa determinado por laboratorio a su ingreso.

Bilirrubina indirecta:

Definición conceptual: Nivel de bilirrubina indirecta al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de bilirrubina indirecta determinado por laboratorio a su ingreso.

INR:

Definición conceptual: Nivel de INR al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de INR determinado por laboratorio a su ingreso.

ALT:

Definición conceptual: Nivel de ALT al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de ALT determinado por laboratorio a su ingreso.

AST:

Definición conceptual: Nivel de AST al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de AST determinado por laboratorio a su ingreso.

GGT:

Definición conceptual: Nivel de GGT al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de GGT determinado por laboratorio a su ingreso.

Fosfatasa Alcalina:

Definición conceptual: Nivel de Fosfatasa Alcalina al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de Fosfatasa Alcalina determinado por laboratorio a su ingreso.

Albúmina

Definición conceptual: Nivel de albúmina sérica al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de albúmina sérica determinado por laboratorio del hospital a su ingreso.

Creatinina:

Definición conceptual: Nivel de creatinina sérica al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de creatinina sérica determinado por laboratorio a su ingreso.

Glucosa:

Definición conceptual: Nivel de glucosa sérica al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de glucosa sérica determinado por laboratorio a su ingreso.

Sodio:

Definición conceptual: Nivel de sodio sérico al momento del ingreso

Definición operacional: Nivel de sodio sérico determinado por laboratorio a su ingreso.

Desenlace 7 días:

Definición conceptual: Evolución del paciente durante los primeros 7 días desde su ingreso

Definición operacional: Paciente vive o presenta defunción en los primeros 7 días posterior al ingreso.

Desenlace 28 días:

Definición conceptual: Evolución del paciente durante los primeros 28 días desde su ingreso

Definición operacional: Paciente vive o presenta defunción en los primeros 28 días posterior al ingreso.

MANEJO Y RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se recolectaron de expedientes clínicos los datos del paciente, para recabar las características clínicas y bioquímicas. Se dio seguimiento al desenlace de la evolución del paciente a 7 y 28 días mediante revisión de expediente clínico, expediente electrónico de la consulta externa y localización en domicilio mediante llamada telefónica.

Los datos recolectados fueron colocados en una base de datos (anexo 1). El médico ingresó la información requerida para completar la evaluación global de cada paciente.

9) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media o mediana con sus correspondientes medidas de dispersión. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para el cálculo de la sobrevida se considera la muerte como evento final.

10) CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El investigador se aseguró que el estudio fue conducido conforme a los principios de la “Declaración de Helsinki” y además conforme a las leyes o regulaciones locales nacionales. El estudio se apegó a los principios de las Guías de las Buenas

Prácticas clínicas y con las leyes nacionales locales sobre investigación clínica. El proyecto fue evaluado por el comité local e institucional del IMSS.

11) RESULTADOS:

De Diciembre 2015 a Abril 2019 se incluyeron 54 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características generales y bioquímicas de todos los pacientes se muestran en la tabla 3 y 4 respectivamente.

Tabla 3. Características clínicas de la población	
Edad	56.64 ± 12.05
Sexo Masculino	30 (55.55%)
Ascitis	49 (90.74%)
Etiología de cirrosis	
Etilismo	18 (33.33%)
EHGNA	15 (27.77%)
VHC	6 (11.11%)
No determinada	7 (12.96%)
Potencial precipitante	
Infeccioso	23 (42.59%)
Hemorragia	9 (16.66%)
Etilismo	5 (9.25%)
Ninguno	13 (24.07%)
Falla Orgánica	
Hepática	34 (62.97%)
Renal	46 (85.19%)
Neurológica	13 (24.08%)
Circulatoria	5 (9.26)
Respiratoria	7 (12.96%)
Coagulación	31 (57.41%)
Clase ACLF	
Grado I	5 (9.25%)
Grado II	23 (42.59%)
Grado III	26 (48.14%)
CLIF-C	56 ± 7.81
CLIF SOFA	11.96 ± 2.12
Child Pugh	11.31 ± 1.25
MELD	36.40 ± 7.12
MELD-Na	36.90 ± 6.31

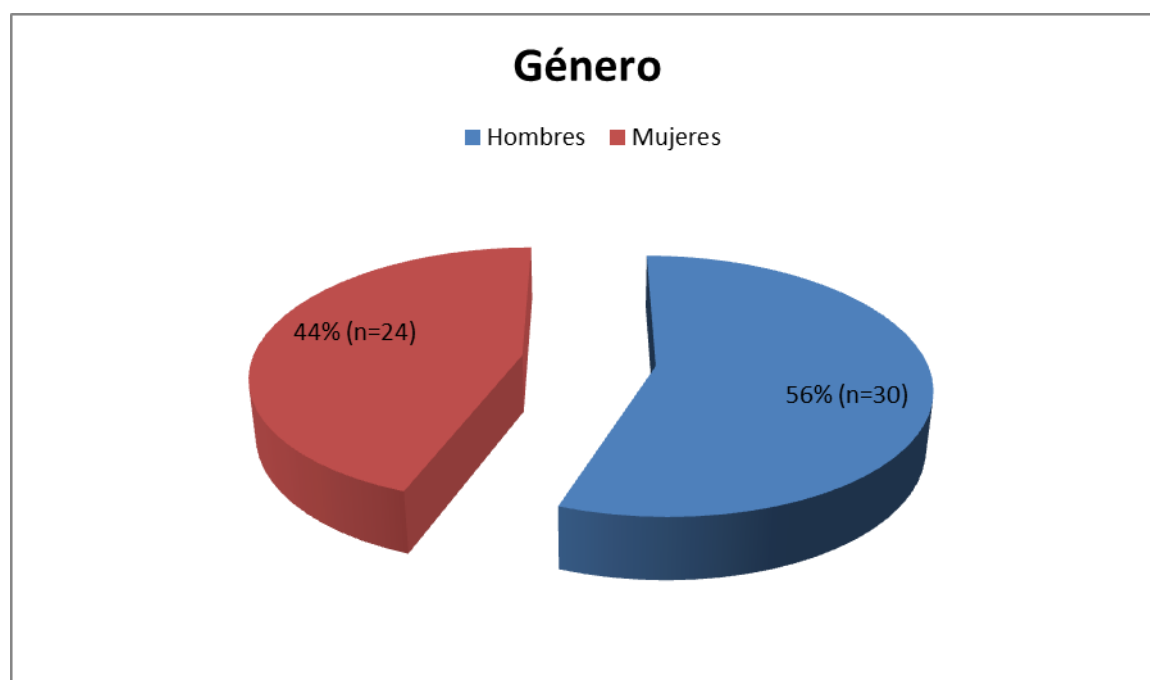
Los datos se expresan como medias ± desviación estándar o número de pacientes (%).

Las características bioquímicas de la población se muestran en la tabla 2.

Tabla 4. Características bioquímicas de la población	
Leucocitos	12.91 ± 6.18
Neutrófilos	10.40 ± 5.55
Hemoglobina	10.57 ± 2.53
Plaquetas	111,500 ± 68,115.57
Bilirrubina total	18.97 ± 13.32
INR	2.9 ± 1.5
ALT	105 ± 150
AST	151 ± 147
GGT	137 ± 2.19
FA	186 ± 158
Albúmina	2.60 ± 0.49
Creatinina	3.34 ± 2.06
Glucosa	104.72 ± 44.93
Sodio	133.44 ± 6.94

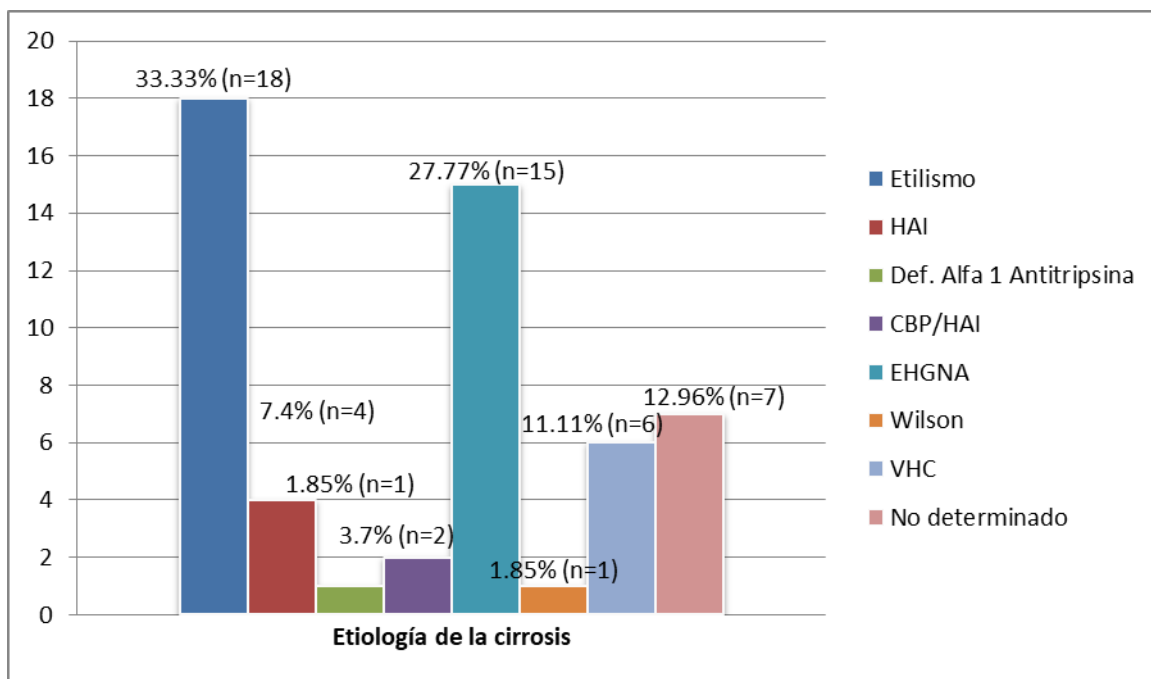
Los datos se expresan como medias ± desviación estándar.

La media de edad fue de 56.64 años (25-77). La distribución por género se muestra en la gráfica 1.



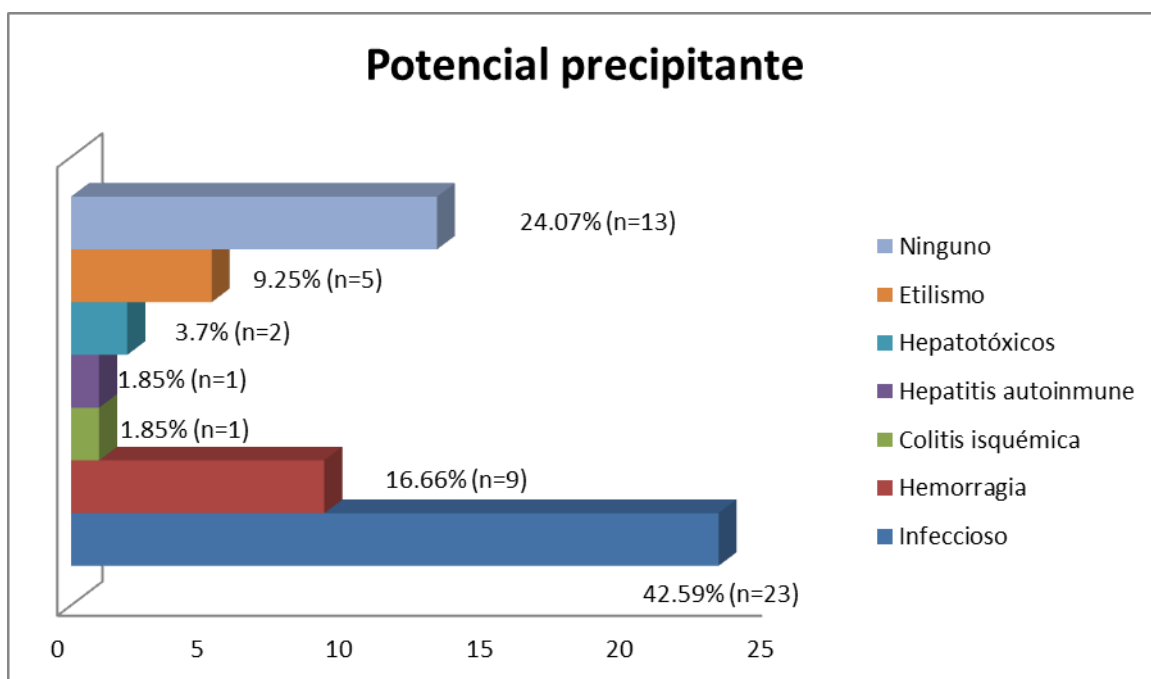
Gráfica 1. Distribución de género en la población.

Dentro de la etiología de la cirrosis, se documentó el etilismo crónico en un 33.33%, Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica en un 27.77%, Infección por Virus de Hepatitis C en un 11.11%, mientras que no se encontró etiología en el 12.96%.



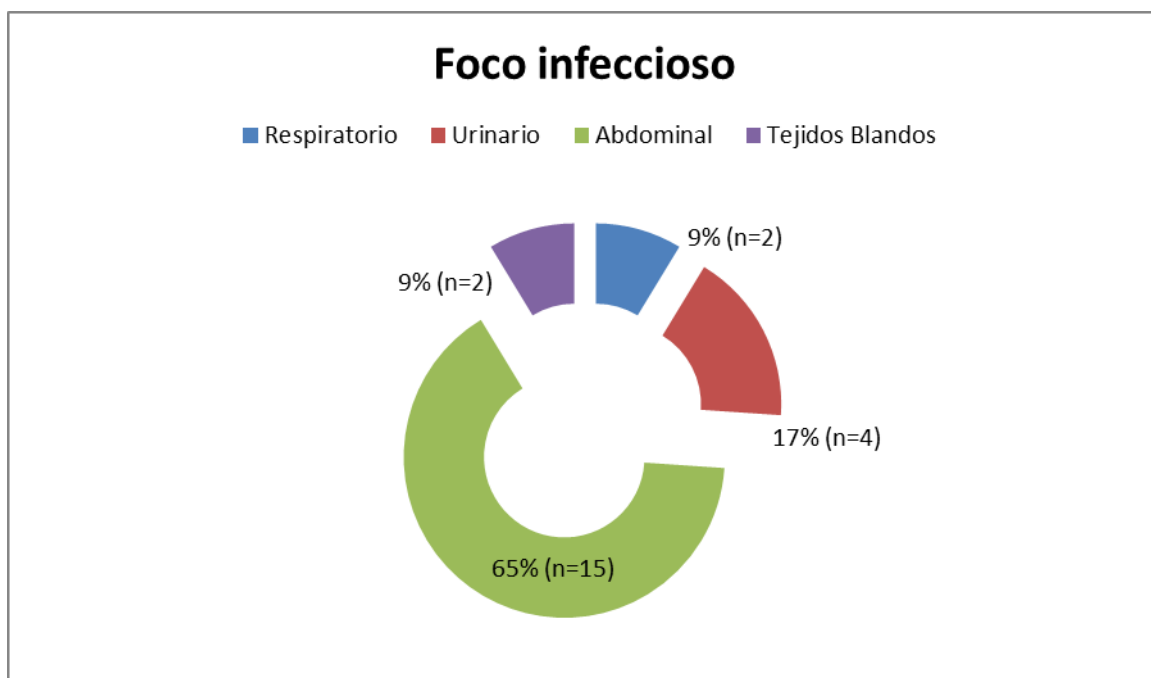
Gráfica 2. Etiología de la cirrosis.

Como potencial precipitante se documentó como principal causa las infecciones con un 42.59%, seguido por la hemorragia digestiva en un 16.66% y el consumo de alcohol en 9.25% de los casos, cabe resaltar que en 24.07% de los pacientes no fue posible identificar un precipitante.



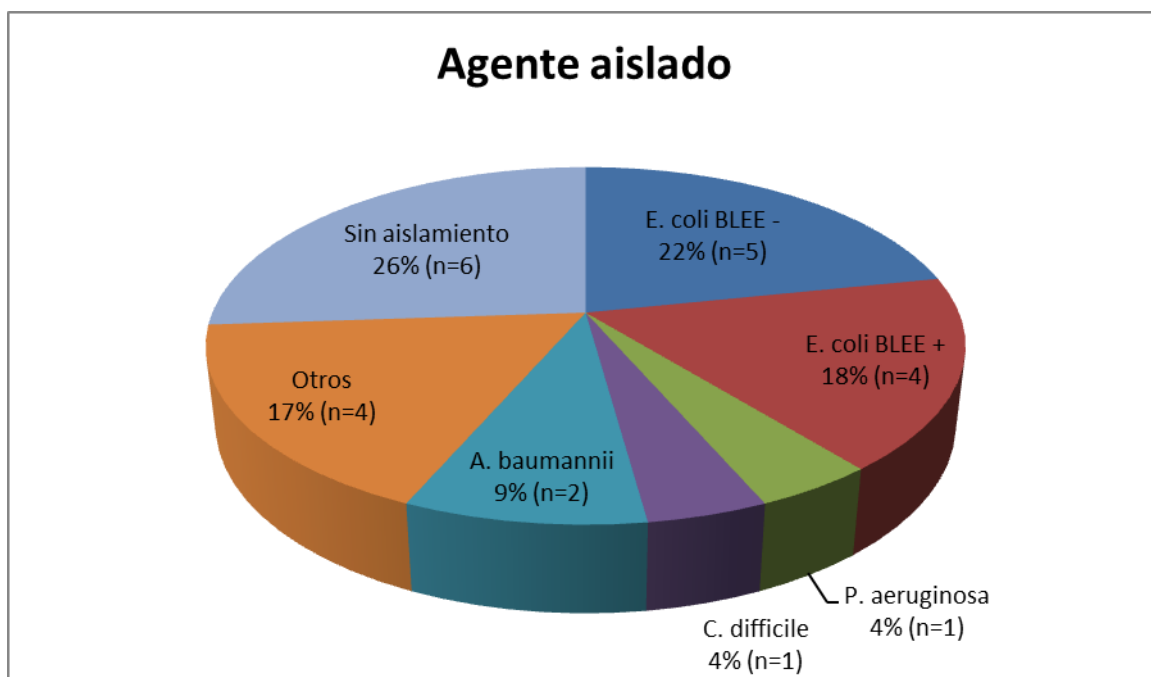
Gráfica 3. Potencial precipitante de falla hepática aguda sobre crónica.

En relación con el principal precipitante documentado, se reporta la distribución en la gráfica 4.



Gráfica 4. Distribución de foco infeccioso.

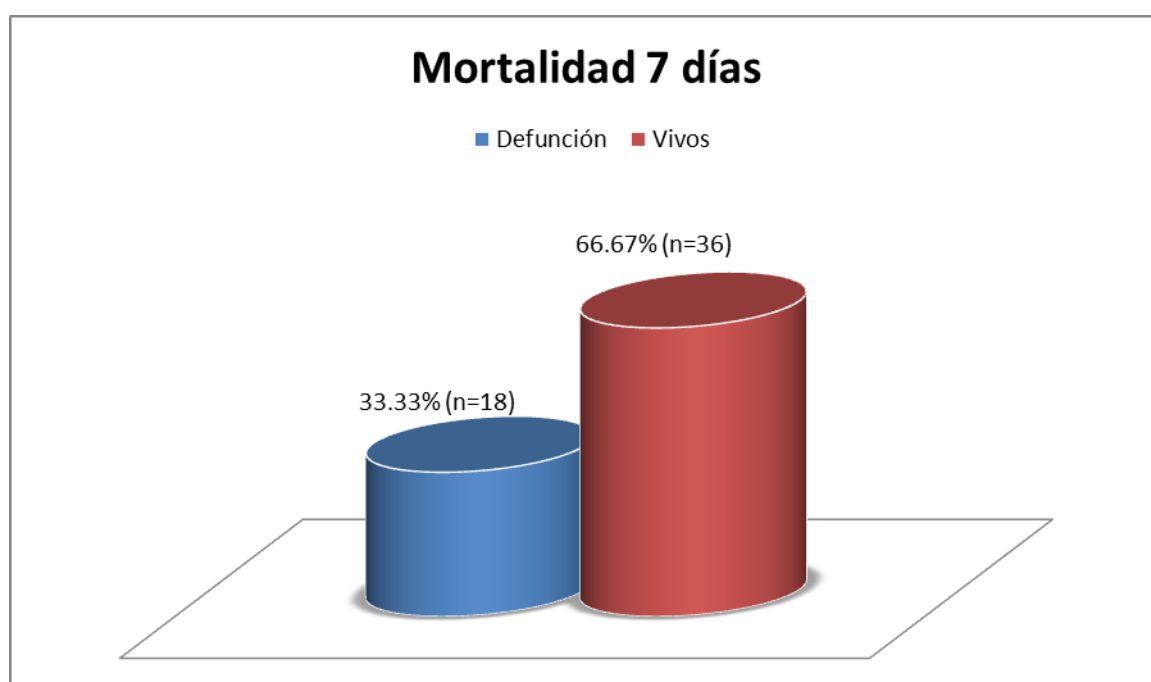
Dentro de los pacientes con foco infeccioso documentado, se buscó aislamiento bacteriano específico documentando presencia de *E. coli* BLEE negativo en 21.73% de los casos, *E. coli* BLEE positivo en el 17.39%, *A. baumannii* en el 8.69% y no fue posible el aislamiento de agente específico en el 26.08%



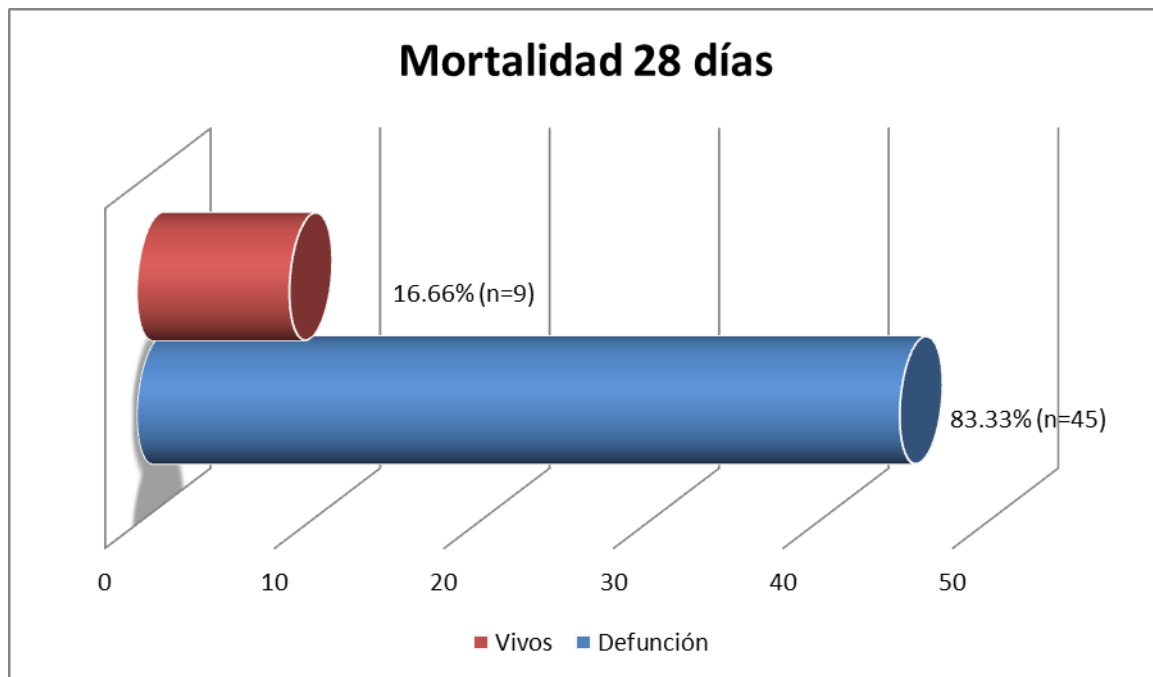
Gráfica 5. Agente bacteriano aislado.

Como ya se ha mencionado, el desarrollo de falla orgánica es clave para el diagnóstico y estadificación de la patología. Se documentó a la falla renal como la principalmente involucrada con un 85.19%, seguido por falla hepática en un 62.97% y falla de coagulación en un 57.41%. Hasta el 90.74% de los pacientes presentaron ascitis al momento del diagnóstico. Los pacientes presentaron en promedio una clase funcional hepática Child Pugh C con 11 puntos, un MELD de 36 puntos y MELD–Na de 37 puntos. En relación con la severidad de la patología, el 48.14% de los pacientes presentaron una falla grado III, 42.59% falla grado II y un 9.25% falla grado I. Parte fundamental de la evaluación inicial del paciente ya que presenta un impacto directo en la evolución y sobrevida del paciente son los puntajes de CLIF-C, el cual nuestra población presentó puntaje promedio de 56 puntos y CLIF SOFA con un puntaje de 12 puntos. En base a la clasificación establecida por D' Amico para etapificar la enfermedad, el 100% de nuestros pacientes se encuentran en una etapa 6 al presentar falla hepática aguda sobre crónica.

La tasa de mortalidad a 7 y 28 días se reportan en la gráfica 6 y 7 respectivamente.

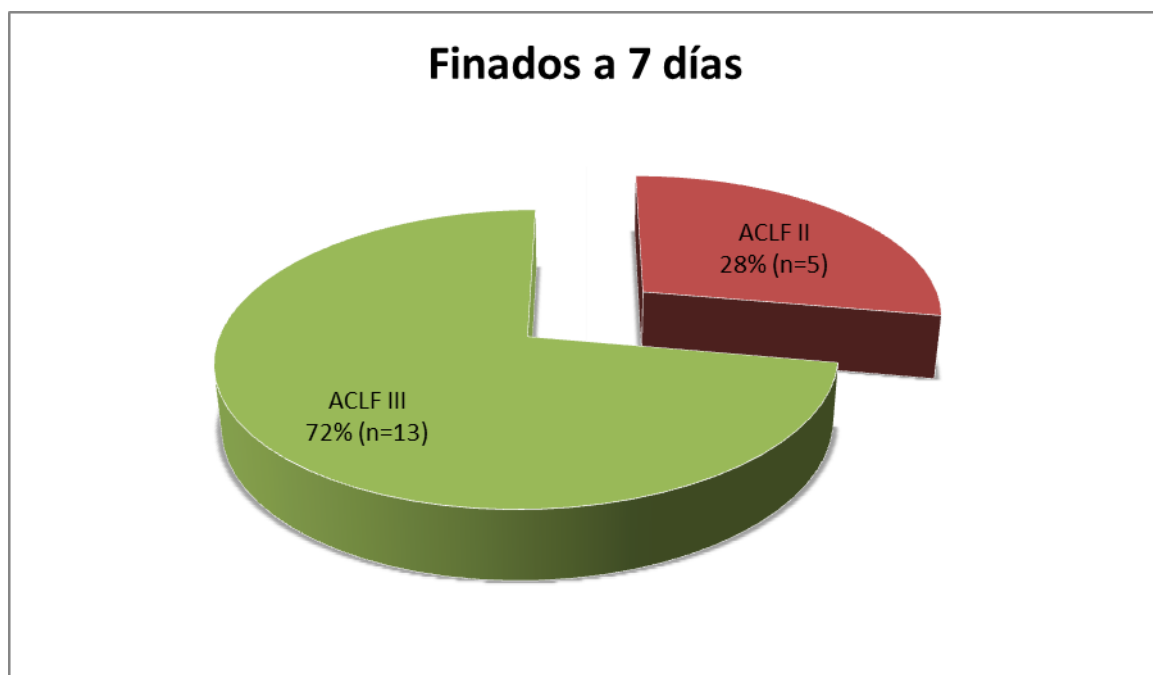


Gráfica 6. Mortalidad a 7 días.

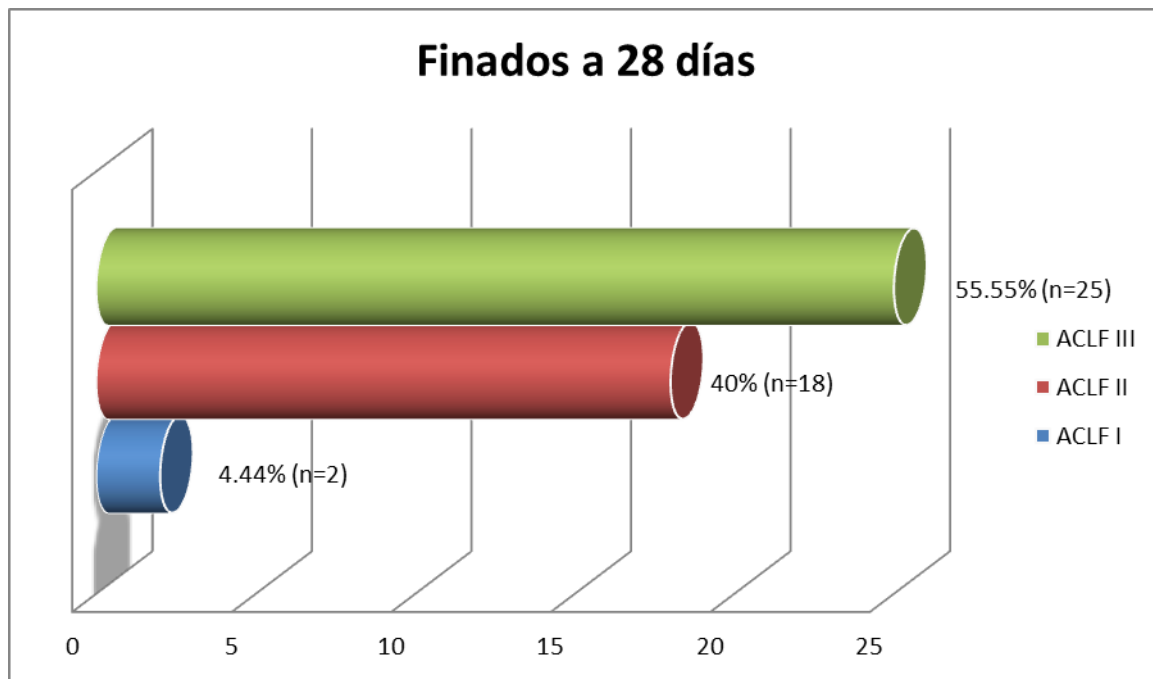


Gráfica 7. Mortalidad a 28 días.

Dentro de los pacientes finados en los primeros 7 días, el 28% de los pacientes cursaban con una falla hepática aguda sobre crónica grado II y el 72% una grado III. En el seguimiento a 28 días, el 55.55% de los pacientes finados cursaron con falla hepática aguda sobre crónica grado III, un 40% grado II y 4.44% grado I.



Gráfica 8. Mortalidad a 7 días por grado de falla.



Gráfica 9. Mortalidad a 28 días por grado de falla.

12) DISCUSIÓN:

Diferentes estudios han tratado de abordar la falla hepática aguda sobre crónica, definir las principales características de la población y potenciales características clínicas y bioquímicas asociadas a su alta mortalidad. Dentro de dichos estudios, el estudio CANONIC se vuelve una de las principales referencias dentro del tema.

En comparación con dicho estudio, encontramos ciertas similitudes entre la población englobada en su estudio (europea) y la población incluida en nuestro estudio (mexicana): la edad promedio de presentación en ambos estudios es de 56 años, ambos mostrando predominancia de aparición en pacientes de sexo masculino. Dentro de la etiología de la cirrosis, nuestro estudio también presenta una inclinación hacia el etilismo crónico como causa, si bien no en la misma proporción que el estudio CANONIC (33.33% vs 60.3%) lo cual pudiera estar en relación con el tamaño de muestra de nuestra población. Sin embargo, un dato que

llama la atención en distinción con el estudio CANONIC es la aparición de cirrosis por Enfermedad hepática grasa no alcohólica como segunda etiología en frecuencia lo cual es un reflejo de la incidencia en aumento de esta patología en nuestra población.

En relación con el precipitante de la falla hepática aguda sobre crónica, ambos estudios documentan los procesos infecciosos como principal desencadenante, el estudio CANONIC en un 32.6% de los casos y nuestro estudio con un 42.59%. Del mismo modo, hasta en un 41.58% no fue posible encontrar un desencadenante vs los 24.07% en nuestra población. Dentro de la distribución de falla orgánica, ambos estudios comparten a la falla renal como la que de mayor incidencia, seguida por la hepática y de coagulación.

El grado de falla hepática aguda sobre crónica fue una de las principales discrepancias entre ambos estudios. En el estudio CANONIC del total de su población incluida el 51.32% fueron ACLF I, 35.18% ACLF II y 13.49% ACLF III. En comparación con nuestra población en donde el 9.25% fueron ACLF I, 42.59% ACLF II y 48.14% ACLF III. Se observa una distribución inversa la cual pudiera estar en relación con el hecho de que el estudio CANONIC fue un estudio multicéntrico, recibiendo pacientes como único centro de referencia. Esto en contraste con nuestro estudio, llevado en un solo centro y siendo un centro de referencia, contando con hospitales encargados de recibir pacientes en estado manejable o menos crítico.

Al hablar sobre la sobrevida de los pacientes por definición la patología se caracteriza por una mortalidad elevada. Sin embargo al comparar ambos estudios

encontramos que en el estudio CANONIC la mortalidad global a 28 días fue de 33.9% vs 83.33% documentado en nuestro estudio. Esto pudiera ser explicado por la distribución del grado de falla hepática aguda sobre crónica previamente descrito. Al momento de desglosar la mortalidad por grado de falla encontramos que para los pacientes con ACLF I se documenta una mortalidad de 22.1% a 28 días vs 40% en nuestra población, esto principalmente favorecido por el pequeño tamaño de la muestra para ACLF I (5 pacientes). En ACLF II mortalidad del 32% en literatura vs 78.26% y en ACLF III una mortalidad del 76.7% vs 96.15% en nuestra población.

Se documenta que los pacientes que presentaron falla renal al momento del diagnóstico presentaron mortalidad a 7 días del 36.95% y a 28 días del 86.95%. Dentro del estudio CANONIC se identificaron al hecho de presentar leucocitosis y un CLIF SOFA mayor o igual a 12 puntos como predictores independientes de mortalidad en pacientes con desarrollo de falla hepática aguda sobre crónica. Esto se respalda en nuestro estudio con presencia de medias de leucocitos de 12.91 y CLIF SOFA de 12 puntos.

13) CONCLUSIONES:

Nuestro estudio proporciona una ventana a las características clínicas y bioquímicas en la población mexicana la cual no ha sido evaluada. La relevancia del estudio de esta patología nace de la alta tasa de mortalidad que la misma conlleva en la evolución del paciente cirrótico.

Dentro de las características epidemiológicas de la población el principal dato que caracteriza al estudio es la presencia de alta incidencia de falla hepática aguda sobre crónica grado III la cual puede ser explicada por las características de nuestro centro como unidad de referencia y a un diagnóstico tardío de la patología.

En nuestra población se documentaron tasas de mortalidad a 7 y 28 días del 33.33% y 83.33% respectivamente, mismas que se encuentran por encima de lo reportado por la literatura pero que pudieran ser explicadas por la distribución del grado de la falla hepática aguda sobre crónica y el tamaño de la muestra, además de un potencial diagnóstico tardío por la baja sospecha clínica de este tipo de complicaciones. Se corrobora lo reportado en la literatura en relación a predictores independientes de mortalidad como lo son el desarrollo de falla orgánica específica (renal), niveles altos de leucocitos y la determinación de CLIF SOFA.

14) BIBLIOGRAFÍA:

1. Hernaez R, Solá E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541–553.
2. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:1426-1437.
3. Sarin S, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. February 2016. doi:10.1038/nrgastro.2015.219
4. Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015;62:232–42.
5. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547–55.
6. Moreau R, Arroyo V. Acute on Chronic Liver Failure: A New Clinical Entity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.027
7. Kumar S, Kumar C, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* (2014) 8:453–471.
8. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j S131–S143.
9. Hernaez R, Kramer J, Liu Y, et al. Prevalence and Short-term Mortality of Acute-on-Chronic Liver Failure: a national cohort study from the USA. *Journal of Hepatology* 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.018
10. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104: 1492–7.
11. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
12. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute-on-chronic liver failure. *The Lancet* September 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8.
13. Leao G, Lunardi F, Picon R, et al. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria. *Ann Hepatol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.01.001>

14. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61:1038–47.
15. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014;147:4–10.
16. Krenitsky, J. Nutrition for patients with hepatic failure. *Pract. Gastroenterol.* 6, 23–42 (2003).
17. Hou, W., Li, J., Wang, J. H. & Meng, Q. H. Carbohydrate-predominant LES is associated with increases in fasting carbohydrate oxidation, REE and reductions in fat oxidation in adults with ACLF. Therapeutic strategies utilizing LES may promote improved nutritional status in adults with ACLF. *Eur. J. Clin. Nutr.* 67, 1251–1256 (2013).
18. Louvet, A. et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor.
19. Choudhury, A. K., Vashishtha, C., Kedarisetty, C. K. & Sarin, S. K. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — a potential clinical marker for early sepsis and survival in acute on chronic liver failure (ACLF). *Hepatology* 60 (Suppl. 1), A476A (2014).
20. Choudhury, A. K., Vasistha, C., Kumar, S. & Sarin, S. K. A prospective open label randomized noninferiority trial to compare the efficacy and safety of monotherapy with noradrenaline and terlipressin in patients of cirrhosis with septic shock admitted to the intensive care unit. *Hepatology* 60 (Suppl. 1), A252A (2014).
21. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 68 j 563–576
22. Jindal, A., Bhadoria, A. S., Maiwall, R. & Sarin, S. K. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* doi: 10.1111/liv.12895 (2015).
23. Garg, H., Sarin, S. K., Sharma, B. C. & Kumar, A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 53, 774–780 (2011).
24. Cabré, E., Rodríguez-Iglesias, P., Caballería, J., R. & Gassull, M. A. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 32, 36–42 (2000).
25. Mendizabal, M. et al. Fulminant presentation of autoimmune hepatitis: clinical features and early predictors of corticosteroid treatment failure. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 27, 644–648 (2015).

26. Tritto, G., Davies, N. A. & Jalan, R. Liver replacement therapy. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 33, 70–79 (2012).
27. Banares, R. et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 57, 1153–1162 (2013).

ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA



HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

“FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y DE SOBREVIVENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”

1. Ficha de identificación del paciente:

Nombre: _____ Afiliación: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Etiología de la cirrosis: _____ Potencial precipitante FHASC: _____

2. Características Falla Hepática Aguda sobre Crónica:

Falla hepática		Clase ACLF	
Falla renal		CLIF SOFA	
Falla neurológica		CLIF-C	
Falla circulatoria		Child Pugh	
Falla respiratoria		MELD	
Falla coagulación		MELD-Na	
Punto de partida infeccioso		D Amico	
Agente aislado		Ascitis	

3. Estudios Bioquímicos:

Leucocitos		ALT	
Neutrófilos totales		AST	
Hemoglobina		GGT	
Plaquetas		FA	
Bilirrubina total		Albúmina	
Bilirrubina directa		Creatinina	
Bilirrubina indirecta		Glucosa	
INR		Sodio	

4. Evolución del paciente:

Desenlace a los 7 días	
Desenlace a los 28 días	



CONSENTIMIENTO INFORMADO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: **Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)**

NOMBRE DEL ESTUDIO: **FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA: ESTUDIO
EPIDEMIOLOGICO Y DE SOBREVIVENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

**NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL
ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL: DR. RICARDO SANDOVAL SALAS**

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro
Médico Nacional SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900

NÚMERO DEL SUJETO: _____

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El concepto de Falla Hepática Aguda sobre Crónica ha sido ampliamente utilizado para pacientes críticos que requieren apoyo con una terapia puente para el trasplante hepático. En 2009 la Asociación de Asia Pacífico para estudio del hígado estableció el primer consenso para la Falla Hepática Aguda sobre Crónica y en 2014 se extendió la definición de la misma para incluir una alta tasa de mortalidad a 28 días. Existen múltiples variaciones en esta terminología, lo cual ha generado hasta 13 distintas definiciones para la patología. Esto ha resultado en dificultad para lograr identificar a los pacientes involucrados por la evolución tórpida y alta mortalidad que suelen presentar.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, bioquímicas y la mortalidad que presentan los pacientes con diagnóstico de Falla Hepática Aguda sobre Crónica manejados en un hospital de tercer nivel de atención.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

En este estudio se utilizará la información contenida en su expediente, y se determinará quienes se consideran candidatos a seguimiento dentro de este estudio de la evolución de su patología.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las

buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al: Dr. Ricardo Sandoval Salas con adscripción al servicio de Gastroenterología de Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el correo electrónico ricsansalas@hotmail.com, o al Dr. Guillermo Villarreal Vargas residente del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el correo gvillarreal0389@gmail.com o al Teléfono: **56276900 extensión 21055, extensión 21566.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.

Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.

Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.

Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Ricardo Sandoval Salas Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora