



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**CAMBIOS EN RELACIÓN A ESTEATOSIS HEPÁTICA
ENCONTRADOS POR TOMOGRAFÍA EN ADULTOS JÓVENES
CON SOBREPESO Y OBESIDAD GRADO I SIN OTRAS
ENFERMEDADES CONCOMITANTES QUE ACUDAN AL
LABORATORIO DE SALUD DEL 01 DE OCTUBRE DEL 2012 AL 31
DE MAYO DEL 2013, EN EL HCSAE PEMEX**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MEDICO ESPECIALISTA EN IMAGENOLÓGÍA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

PRESENTA:

DRA. ANA CELIA CASTRO PORRAS

TUTOR DE TESIS:

DR. HERIBERTO HERNÁNDEZ FRAGA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARTHA LILIA MARTÍNEZ SERVÍN



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe de Enseñanza e Investigación

DR. HERIBERTO HERNÁNDEZ FRAGA
Jefe del Servicio, Profesor Titular del Curso y Tutor de Tesis

DRA. MARTHA LILIA MARTÍNEZ SERVÍN
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Quisiera en este apartado agradecer a Dios por haberme permitido dar un paso más en este camino llamado vida.

A mi Mami, Abue, tía y el resto de mi familia les agradezco todo el apoyo y la confianza que siempre han depositado en mí, por ser el soporte más grande y los pilares que me han permitido ser lo que soy.

A mi novio Mauricio, que siempre ha estado a mi lado, en las buenas, las malas y las peores, con lo mejor y lo peor de mí, pero sin soltarme jamás.

A mis amigas y amigos de la residencia, Liz, Oli, Omar, que me han brindado su apoyo, cariño y amistad en momentos difíciles y con quienes tuve la oportunidad de compartir muchas y muy buenas experiencias.

A mis profesores, al Dr. Vázquez, Dra. Salas, Dra. Román, Dra. Nadia, Dra. López, Dr. Gamiño, Dr. Gutiérrez, que han puesto su empeño en transmitirme sus conocimientos de forma desinteresada y que se han convertido en ejemplo de trabajo y empeño.

A mi jefe de servicio, el Dr. Hernández Fraga, de quien he aprendido que la paciencia y dedicación son herramientas fundamentales en nuestra profesión y en la vida.

Y por último a mis amigos extrapemex, especialmente Christopher y el resto de las personas que han hecho posible alcanzar este nuevo objetivo en mi vida profesional y sin quienes no lo hubiera logrado jamás.

CONTENIDO	PAGS.:
I. INTRODUCCIÓN	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
III. MARCO TEÓRICO	6
IV. OBJETIVO GENERAL	10
V. HIPÓTESIS	10
VI. JUSTIFICACIÓN	10
VII. TIPO DE ESTUDIO	15
VIII. DISEÑO	15
a. UNIVERSO	
b. CRITERIOS	
i. INCLUSIÓN	
ii. EXCLUSIÓN	
iii. ELIMINACIÓN	
IX. RECURSOS Y LOGÍSTICA	17
X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	18
XI. ASPECTOS ÉTICOS	19
XII. MÉTODO	20
XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
XIV. RESULTADOS	23
XV. DISCUSIÓN	33
XVI. CONCLUSIONES	36
XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
XVIII. ANEXOS	38

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido actualmente en un problema de salud a nivel mundial. Las encuestas nacionales en EE.UU. y en México han demostrado un incremento paulatino de la obesidad de su población en las últimas décadas. (1)

Las enfermedades relacionadas con la obesidad como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y síndrome metabólico, entre otras, han sido descritas y analizadas en forma detallada. Sin embargo, recientemente se ha descrito la relación de la obesidad y su impacto con las enfermedades hepatobiliares, especialmente el hígado graso, encontrando que del 40-10% de los pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica eran obesos.(1)

La enfermedad por hígado graso se refiere pues a un espectro de condiciones caracterizadas por la acumulación de cantidades incrementadas de triglicéridos dentro de los hepatocitos. La esteatosis hepática es un término amplio que denota la acumulación de grasa en los hepatocitos. El hígado graso no alcohólico es el tipo más común e involucra tres estadios principales, la esteatosis hepática simple, la esteatohepatitis y la cirrosis (2)

Para el año 2008, la cirrosis hepática constituyó la cuarta causa de muerte en México y más importante aún, fue la segunda causa de muerte entre los 15 a 64 años de edad, considerado el grupo en edad productiva.(3)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han realizado estudios donde se demuestra el aumento en la prevalencia de la obesidad a lo largo del territorio mexicano en los últimos años, aumentando así las comorbilidades de la población de adultos jóvenes que es donde se debe a empezar a incidir desde fases tempranas.

Es por ello que en este grupo de pacientes, adultos jóvenes, es de suma importancia realizar detecciones tempranas y oportunas sobre todo en aquellos que ya tienen factores de riesgo tan importantes como la obesidad, acerca de los cambios grasos en el hígado, evitando una progresión hacia la insuficiencia hepática y/o cirrosis que como se ha demostrado, es un problema grave de salud pública en nuestro país.

De lo anterior surge nuestra pregunta: ¿Es posible encontrar cambios compatibles con hígado graso en adultos jóvenes con obesidad y sobrepeso sin enfermedades concomitantes mediante tomografía?

III. MARCO TEÓRICO

Conceptos:

Sobrepeso y obesidad: Se definen según la OMS como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. (4)

Índice de Masa Corporal (IMC): es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos entre el cuadrado de su talla en metros (Kg/m^2)(4)

Según la OMS el sobrepeso se considera como un IMC igual o superior a 25 Kg/m^2 y obesidad como un IMC igual o superior a 30 Kg/m^2 .(4)

Esteatosis hepática:

Es la alteración metabólica más frecuente a nivel hepático, afecta al 20-30% de la población general en varios países (5-6).

La esteatosis hepática puede clasificarse como alcohólica y no alcohólica, siendo esta última la causa más frecuente a nivel global de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en individuos asintomáticos (6).

Esta enfermedad hepática comprende desde el punto de vista histopatológico un espectro que varía entre el simple depósito de grasa en el hígado hasta actividad necro-inflamatoria que puede progresar a fibrosis y cirrosis hepática (6). Resulta de un desequilibrio entre la síntesis hepatocítica de triglicéridos a partir de ácidos grasos y de la secreción desde el hepatocito bajo forma de lipoproteínas (5).

La esteatosis hepática no alcohólica se presenta en sujetos que no beben alcohol o que beben en forma moderada (<20 g. / día) y se considera como la expresión en el hígado de un síndrome complejo que se denomina como el síndrome metabólico. En sujetos obesos, aquellos con un IMC > 30, se ha reportado que hasta el 75% pueden tener esteatosis hepática. (6). En cuanto al consumo de alcohol, éste puede describirse en términos de gramos de alcohol consumido o por el contenido alcohólico de las distintas bebidas, en forma de unidades de bebida estándar. El consumo de riesgo es un patrón de consumo de alcohol que aumenta el riesgo de consecuencias adversas para la salud si el hábito del consumo persiste. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo describe como el consumo regular de 20 a 40g diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60g diarios en varones. (11). Dentro de la fisiopatología en la obesidad, la insulina, inhibe el metabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumenta la síntesis intrahepática de ácidos grasos libres y de triglicéridos e inhibe la beta oxidación de los ácidos grasos libres en los hepatocitos. Los estados de hiperinsulinismo como la obesidad, disminuyen la sensibilidad tisular a la insulina, esta resistencia a la acción de la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo de esteatosis hepática. (2) La evaluación de la infiltración grasa no alcohólica del hígado tiene gran significancia clínica debido a su potencial para evolucionar hacia cirrosis. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen mayores niveles de aspartato aminotransferasa y ferritina, la acumulación de estos elementos en el hígado en adición a la inflamación que puede presentarse pueden causar daños irreversibles a los hepatocitos, por ello es importante identificar la enfermedad por hígado graso en estadios tempranos y monitorizar la respuesta al tratamiento. (7,8)

Se realizó un estudio en nuestro país donde se evaluó el papel de las prevalencias de sobrepeso y obesidad en las tendencias de la mortalidad por cirrosis hepática en México en el periodo 1990-2001, demostrando un aumento en la prevalencia del sobrepeso en forma generalizada con predominio de las regiones norte y sur del país que fue paralelo a los cambios significativos en las tendencias de la tasa de mortalidad por cirrosis presentadas en esas mismas regiones. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la obesidad desempeña un papel significativo en el riesgo de desarrollar cirrosis hepática en México. (5,9)

En nuestra institución desde enero del 2010 hasta la fecha se han atendido en total a 146 pacientes por problemas hepáticos que van desde la degeneración grasa del hígado (Clasificación Internacional de Enfermedades CIE K760) hasta la cirrosis y fibrosis hepáticas (CIE K746 y K740 respectivamente), requiriendo un total de 305 consultas, llama la atención que el mayor rango de edad de pacientes que acuden a control por hepatopatías son personas del género femenino mayores de 64 años, sin embargo, vemos incrementos importantes del diagnóstico de esta patología a partir de los 45 años, tanto en el género masculino como en el femenino (Ver Sección XII. ANEXOS Tabla 2). (10) Estos datos nos obligan a incidir de forma temprana en la población joven derechohabiente al Hospital Central Sur a fin de disminuir este tipo de padecimientos mediante el empleo de la medicina preventiva, trabajando en forma conjunta como equipo multidisciplinario de salud.

IV. OBJETIVO GENERAL

Determinar los cambios tomográficos de infiltración grasa que existen en pacientes jóvenes derechohabientes de Petróleos Mexicanos asociados a obesidad.

V. HIPÓTESIS

Los adultos sin otras comorbilidades por el hecho de tener sobrepeso u obesidad mostrarán cambios de hígado graso detectable por tomografía.

VI. JUSTIFICACIÓN

La esteatosis hepática es una afección primaria de la glándula hepática con posibilidades de progresión hacia estadios avanzados como la insuficiencia y la cirrosis hasta en casi un tercio de los pacientes, esto se da por múltiples factores, siendo uno de los más importantes la obesidad como se ha descrito en estudios recientes. (2) La evaluación en nuestra población derechohabiente joven es muy importante como factor pronóstico para incidir en el desarrollo de estas patologías.

Dentro de los estudios por imagen con los que contamos para la evaluación del hígado se encuentran (Tabla 1):

- Ultrasonido

- Es el método de imagen más simple para la detección y caracterización de la esteatosis hepática.
- La exploración se realiza con un transductor convexo de baja frecuencia (2-5 MHz), sin embargo la selección del transductor dependerá del habitus del paciente.
- La evaluación es altamente dependiente del operador y la evaluación y caracterización del hígado graso está basada en las características subjetivas de la ecogenicidad hepática.
- Los grados cualitativos son leve, moderada y severa.

- Tomografía computada

- La tomografía en fase simple se considera el mejor método para la estimación de grasa en el hígado, ya que implica una simple medición de la atenuación del hígado en unidades Hounsfield (UH).
- La medición de la atenuación en la TC sin contraste se basa en las características físicas de la penetración de los rayos X en los tejidos
- Los valores de atenuación hepática están inversamente relacionados con la cantidad de grasa en el hígado, por lo que a mayor cantidad de grasa este valor va a disminuir en forma proporcional.

- Para la estimación cualitativa de la grasa hepática es útil su comparación con el bazo.
- El bazo sirve como un buen control para la comparación con el hígado ya que la atenuación esplénica no se ve afectada por los procesos patológicos, además de que se encuentra en la misma sección transversal del hígado.
- En condiciones normales el hígado tiene una atenuación que el bazo, cuando esta atenuación es menor que la esplénica deberá considerarse esteatosis.
- Muchos estudios han confirmado que este método tiene una alta sensibilidad (88-95%) y especificidad (90-99%).
- Medición cuantitativa: Los valores de atenuación hepática normal se encuentran en el rango de los 50-65 UH, valores de atenuación menores a 48 UH traduce infiltración grasa y atenuación de 40 UH representa un cambio graso de aproximadamente el 30%.
- Debido a que el lóbulo hepático derecho tiene un volumen mayor que el izquierdo se prefiere hacer la medición sobre él.
- Para la medida de la atenuación hepática deberá colocarse un ROI (caliper en forma de círculo que se coloca en una imagen a fin de conocer cuantitativamente la atenuación de esa área de tejido, expresado en unidades Hounsfield) de por lo menos 1 cm²
- Cálculo del índice de atenuación hepática: es una medida objetiva que se obtiene calculando la atenuación hepática entre la atenuación esplénica.

Park et al. Demostraron que un índice menor a 0.8 es altamente específico (100%) para el diagnóstico de esteatosis moderada a severa (mayor al 30%).

- Resonancia magnética

- Es una de las modalidades más sensibles para la detección y caracterización de la infiltración grasa del hígado.
- Puede hacerse uso de la espectroscopía para medir estos cambios químicos en el parénquima.
- Sin embargo, algunas secuencias de pulso usadas por este método tienen una baja sensibilidad para la detección y cuantificación de la infiltración grasa.

Criteria for Imaging-based Diagnosis and Grading of Liver Steatosis		
Imaging Method and Findings	Diagnosis	Comments
US		
Visual grading		The method is unreliable in the presence of fibrosis or iron overload
Increased echogenicity of liver compared with renal cortex or spleen	Mild steatosis	
Obscured hepatic and portal vein walls	Moderate steatosis	
Impaired visibility of the diaphragm	Severe steatosis	
Unenhanced CT		
Visual grading		
Hepatic attenuation lower than splenic attenuation	Presence of steatosis	
Hepatic attenuation lower than hepatic vessel attenuation	>30% steatosis	
Attenuation measurement		ROIs should be 1 cm ² or more to obtain values representative of the entire liver
Attenuation of 40 HU	30% steatosis	
Calculation of hepatic attenuation index*		
Hepatic-to-splenic attenuation ratio of <0.8	30% steatosis	
Hepatic-splenic attenuation difference of -10 HU	30% steatosis	
Dual-energy CT		
Measurement of hepatic attenuation difference between high and low energy levels†		Attenuation difference varies significantly in the presence of an iron overload
Difference of 10 HU	Mild to moderate steatosis (25%)	
Contrast-enhanced CT		
Visual grading		Muscle is better than spleen as a control for comparison with liver
Calculation of hepatic-splenic attenuation difference		
Difference of -20 to -25 HU	Presence of steatosis	
MR imaging		
Estimation of hepatic fat percentage with chemical shift techniques‡	Steatosis	The out-of-phase image should always be acquired before the in-phase image
MR spectroscopy		
Spectral measurement of total hepatic lipid resonance and calculation of hepatic triglyceride content§	Steatosis	The localization voxel should be placed more than 10 mm from the inner margin of the abdominal wall to prevent contamination of hepatic fat resonance by subcutaneous fat resonance
*The hepatic attenuation index is calculated either as the hepatic-to-splenic attenuation ratio, which is obtained by dividing the value of hepatic attenuation by the value of splenic attenuation, or as the hepatic-splenic attenuation difference, which is obtained by subtracting the splenic attenuation from the hepatic attenuation.		
†The attenuation difference at dual-energy CT is calculated as $\Delta HU = H_{high} - H_{low}$, where H_{high} is the hepatic attenuation at high energy, typically 140 kVp, and H_{low} is the hepatic attenuation at low energy, typically 80 kVp.		
‡The fat signal percentage in the liver may be calculated on the basis of in-phase and out-of-phase GRE images as $FSP = [(SI_{T1\ IP} - SI_{T1\ OP})/2(SI_{T1\ IP})] \cdot 100$, where $SI_{T1\ IP}$ is the ratio of hepatic signal intensity to splenic signal intensity on in-phase T1-weighted images and $SI_{T1\ OP}$ is the ratio of hepatic signal intensity to splenic signal intensity on out-of-phase T1-weighted images. A fat signal fraction also may be obtained by using the formula $(S_{IP} - S_{OP})/2(S_{IP})$, where S_{IP} is the net hepatic signal on in-phase images and S_{OP} is the net hepatic signal on out-of-phase images. Diagnostic values vary according to the analytic technique used.		
§The total hepatic triglyceride content (TGC) is calculated by summing the individual lipid peaks in the 0.9–3.0-ppm region of the MR spectrum to obtain the total lipid peak area (TL_{PA}) and then applying the formula $TGC = TL_{PA}/(TL + W)$, where TL is the total lipid resonance peak and W is the water resonance peak. Diagnostic values vary according to the analytic technique used.		

Tabla1: Criterios de diagnóstico por imagen en los grados de esteatosis hepática.

VII. TIPO DE ESTUDIO

- Observacional: Por la participación del investigador en el estudio
- Prospectivo: Por el momento de la recolección de la información.
- Descriptivo: Por las condiciones naturales en las que se estudiará a los pacientes.

VIII. DISEÑO

Se pretende realizar un estudio prospectivo, observacional y descriptivo cuyo objetivo es la evaluación de la infiltración grasa en adultos jóvenes y maduros (20 a 50 años) con sobrepeso y obesidad grado I (IMC hasta 34.9 Kg/m²) sin enfermedades concomitantes que se encuentren en evaluación por el laboratorio de salud del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX en el periodo de octubre del 2012 a mayo del 2013 en forma cuantitativa mediante la medición de unidades Hounsfield en tomografía de abdomen superior con foco en hígado.

CLASIFICACIÓN DE ADULTEZ	
ADULTO JOVEN	20-40
ADULTO MADURO	40-65
ADULTO MAYOR	>65

CLASIFICACIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD SEGÚN LA OMS		
	Clase de obesidad	IMC (Kg/m ²)
Infrapeso		< 18.5
Normal		18.5 – 24.9
Sobrepeso		25.0 – 29.9
Obesidad	I	30.0 – 34.9
	II	35.0 – 39.9
Obesidad extrema	III	>40

a. UNIVERSO

Se estudiarán a los pacientes que acudan al Laboratorio de Salud del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, derechohabientes al servicio médico de PEMEX.

b. CRITERIOS

i. INCLUSIÓN

Se estudiará a todos aquellos pacientes que cumplan con lo siguiente:

- 1.- Edad entre 20 y 50 años
- 2.- IMC de 25 hasta 34.9 Kg/m²
- 3.- Pacientes que acudan al Laboratorio de Salud de esta unidad
- 4.- Pacientes que acepten realizarse el estudio previa firma de consentimiento informado

ii. EXCLUSIÓN

Serán excluidos todos aquellos pacientes que cuenten con las siguientes condiciones:

- 1.- Embarazo conocido o sospechado
- 2.- Pacientes que se encuentren en periodo de lactancia
- 3.- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus y/o Hipertensión arterial
- 4.- Pacientes con antecedente de hepatopatía ya conocida de cualquier tipo
- 5.- Pacientes menores a 20 años y mayores a 50.
- 6.- Pacientes con IMC menor a 25 o igual o mayor a 35 Kg/m²
- 7.- Todos aquellos pacientes que no accedan a realizarse el estudio
- 8.- Pacientes que refieran ingesta de alcohol considerada como consumo de riesgo.
- 9.- Pacientes esplenectomizados.

iii. ELIMINACIÓN

1.- Pacientes que no se encuentren vigentes al momento del estudio

2.- Pacientes que no acudan a realizarse el estudio.

IX. RECURSOS Y LOGÍSTICA

HUMANOS:

- Personal del Laboratorio de Salud del Hospital Central Sur de PEMEX para la referencia de pacientes.
- Médico residente del área de Imagenología responsable del estudio quien aplicará el cuestionario, proporcionará el consentimiento informado y operará el equipo para realizar el estudio.

MATERIALES:

- Tomógrafo Aquillion 64, marca Toshiba.
- Papelería proporcionada y sufragada por el médico residente responsable del estudio.

Posterior a la evaluación del paciente por el personal de Laboratorio de Salud quien nos apoyará en el envío de pacientes para su evaluación dentro de este protocolo, el paciente referido pasará a la sala de tomografía, se aplicará el cuestionario de factores de riesgo (Ver SECCIÓN XIII. ANEXOS Tabla 3), se le explicará el procedimiento y previa firma de consentimiento informado se posicionará al paciente en la mesa del tomógrafo, el médico residente encargado operará el equipo obteniendo un total de 10 cortes axiales de abdomen superior, con foco en hígado, realizados a 8 mm, en un tiempo de estudio de aproximadamente 2 minutos y un tiempo estimado total de 10 minutos por paciente, desde que llega a la sala hasta que se retira de la misma.

La toma de mediciones se hará en un segundo tiempo, colocando un ROI sobre el lóbulo hepático derecho de 1cm² y otro de las mismas características sobre el bazo en el mismo corte seccional, también de 1 cm² para obtener el índice de atenuación hepática. Los resultados podrán ser colocados en el expediente del paciente como nota del servicio de tomografía.

X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2012						
	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
Entrega de anteproyecto	X						
Revisión y correcciones de anteproyecto		X	X	X			
Aprobación del consentimiento informado					X		
Correcciones finales						X	
Inicio del protocolo de tesis							X

ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO A DESARROLLAR

	2012			2013					
	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Inicio de los estudios (1)	X								
Entrega del consentimiento al paciente (2)	A la llegada del paciente a la sala de tomografía								
Entrega de cuestionario	A la llegada del paciente a la sala de tomografía								
Realización de tomografía de abdomen superior (3)	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de datos (4)								X	X
Resultados y conclusiones finales (5)									X

1. Apegado al cronograma de las fechas propuestas
2. Aplica en todos los pacientes a quienes se les vaya a realizar el estudio
3. Incluye datos como edad, IMC, enfermedades crónico degenerativas, ingesta de medicamentos, y alcoholismo.
4. Una vez obtenidos después de la realización de los estudios
5. Obtenidos del análisis de datos en el periodo de tiempo establecido.

XI. ASPECTOS ÉTICOS

Dado el uso de tomografía como método de imagen para llevar a cabo el presente estudio es importante informar al paciente acerca de la radiación empleada para el mismo.

De manera habitual un estudio de tomografía que abarca al abdomen superior completo únicamente en fase simple, requiere de aproximadamente de 25-30 cortes axiales con una cantidad de radiación igual a 8 mSv (miliSieverts) aproximadamente, en nuestro estudio se realizará un máximo de 10 cortes, pudiendo estandarizarlo desde el inicio de la adquisición de las imágenes con lo cual se estará limitando la dosis de radiación hasta casi en tercio de la usada de manera habitual, para lo cual se considera una dosis de radiación de aproximadamente 2.6 mSv que corresponde a la exposición natural durante 10 meses aproximadamente, con un riesgo adicional de por vida de cáncer fatal debido al examen, muy bajo, esto es 1 en 10,000 hasta 1 en 100,000. (Ver tabla 1: Medición de la dosis de radiación en la sección XIII. ANEXOS).

*NOTA: Sievert (Sv) es una unidad derivada del sistema internacional que mide la dosis de radiación absorbida por la materia viva, corregida por los posibles efectos biológicos producidos.

XII. MÉTODO

En cada paciente se realizó estudio de tomografía de abdomen superior con equipo marca Toshiba modelo Aquilion 64 mediante dos secuencias de escaneo y una secuencia helical, tomando una distancia de 80 mm para la adquisición de imágenes con espacio de 8 mm y con el fin de obtener un total de 10 imágenes por estudio abarcando en al menos uno de los cortes hígado y bazo en su diámetro transversal mayor (Fig 1).

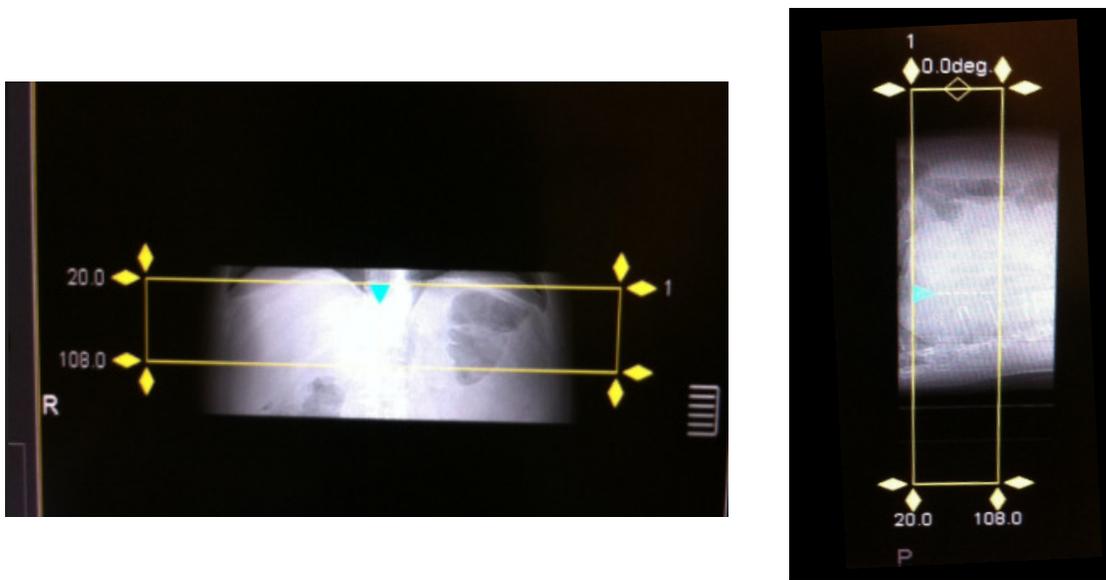


Fig. 1: Scan coronal y sagital para establecer el área a estudiar.

Una vez seleccionada la mejor imagen (Fig 2) se tomó la medida de unidades Hounsfield (UH) a cada órgano con un ROI de 1 cm², anotándose en la hoja respectiva del paciente para posteriormente realizar el cálculo del índice Hígado-Bazo, tomando como normal una relación de índice de 1, cambios leves de infiltración grasa un índice de entre 0.9 – 0.99, una infiltración moderada con un índice de entre 0.8-0.89 y una infiltración severa con un índice de 0.7 o menor.

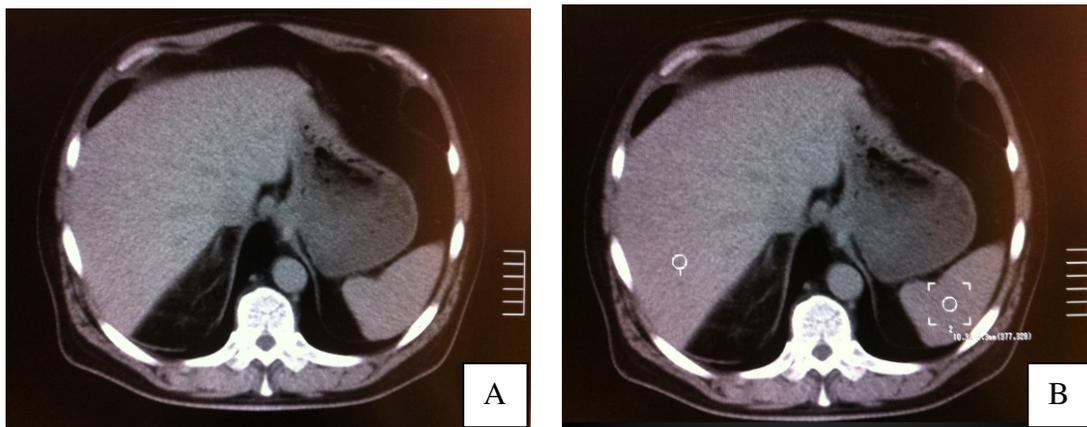


Fig 2: A la izquierda (A) imagen donde se selecciona el corte donde se aprecie el hígado y bazo en su diámetro mayor para posteriormente (B) colocar el ROI para tener las unidades Hounsfield.

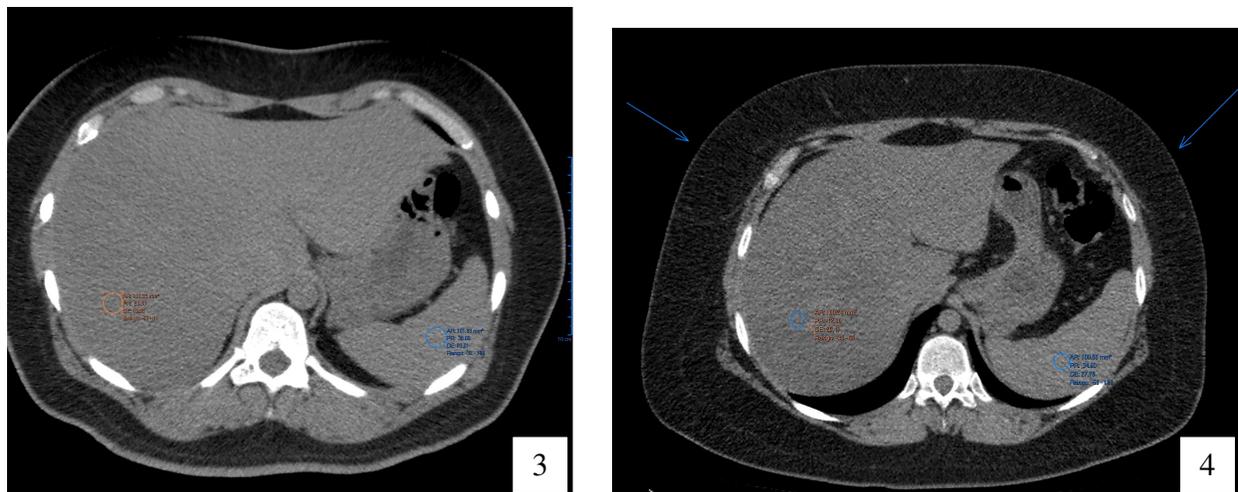


Fig 3 y 4.: Adquisición de unidades Hounsfield para valoración del índice hígado-bazo. Nótese la cantidad de tejido adiposo en pacientes con obesidad grado I (flechas).

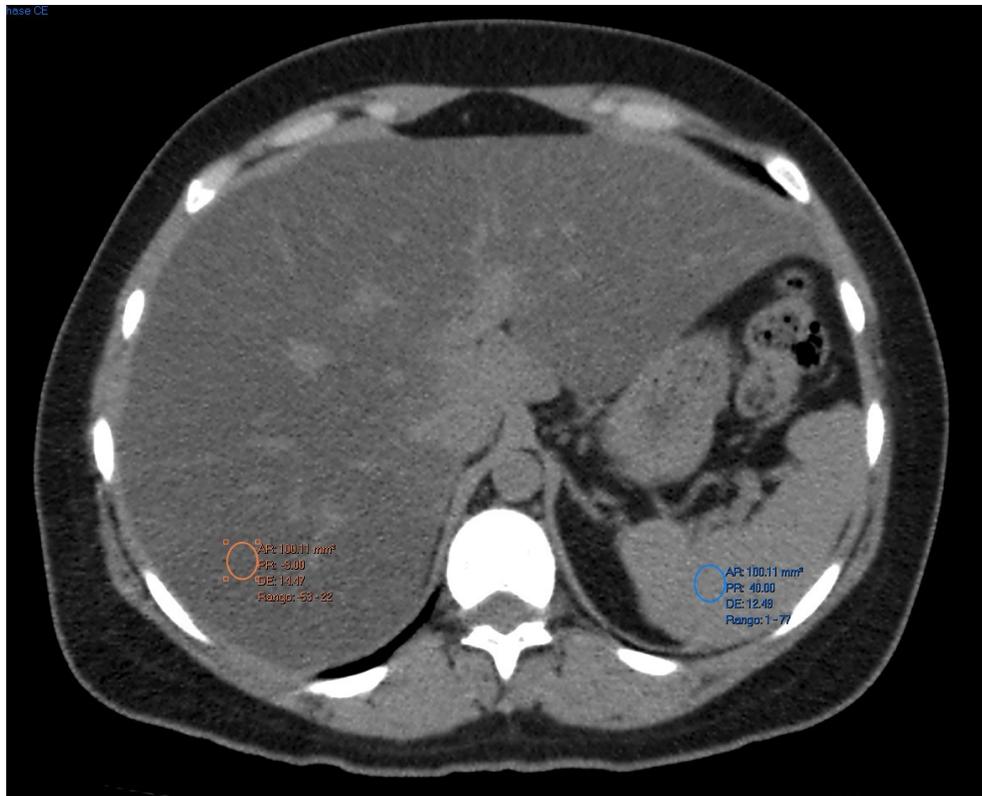


Fig. 5: Paciente que muestra cambios severos apreciativamente (hígado hipodenso con respecto al bazo)

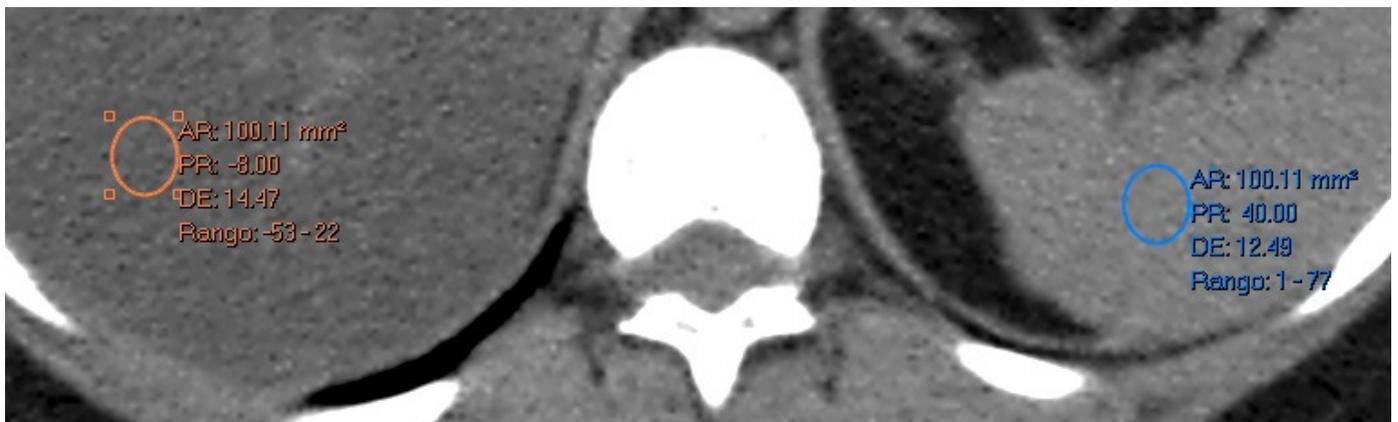


Fig 6.: Acercamiento de la imagen anterior que permite observar la diferencia de densidad medido por UH, con el hígado de -8 y el bazo de 40 UH.

XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó la prueba de U-Mann Whitney, para poder inferir si hay diferencias entre dos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis para diferencias de más de dos grupos, así como una prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución de los datos, los cuales se presentaron como media \pm desviación estándar y se utilizó además una correlación de Spearman, para determinar el grado de relación de las variables, considerándose una $p < 0.05$ como significativa.

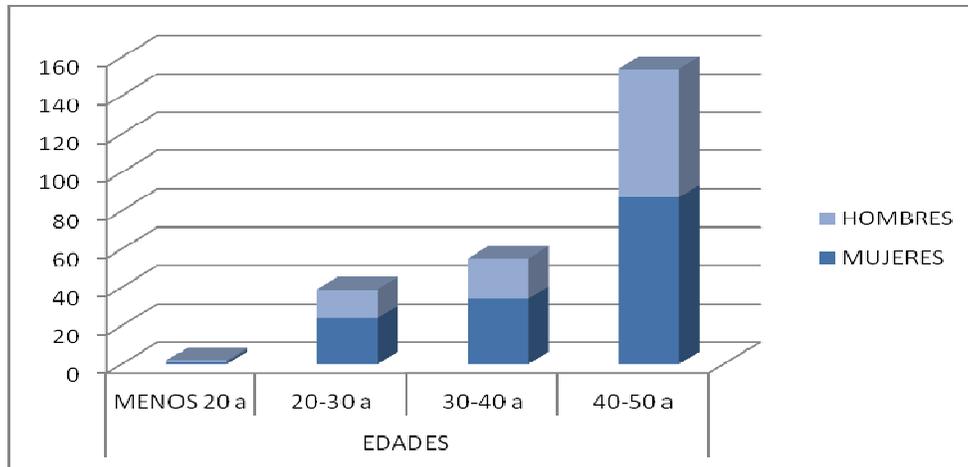
XIV. RESULTADOS

1.- GENERALIDADES

Se realizó un estudio a un total de 272 pacientes, de los cuales 27 fueron pacientes de peso normal quienes se tomaron de referencia como pacientes control para verificar las variables a estudiar.

Dentro de los pacientes con sobrepeso y obesidad grado I que se estudiaron se obtuvo una muestra de 250 pacientes de los cuales 146 fueron mujeres y 104 hombres con edades comprendidas entre los 18 y 50 años.

		EIDADES			
		MENOS 20 a	20-30 a	30-40 a	40-50 a
MUJERES		1	24	34	87
HOMBRES		1	15	21	67



El promedio de edad encontrado fue de 40.1 años, con un promedio de edad en mujeres 39.1 años y 40.5 para los hombres.

Se encontró sobrepeso en 71 mujeres y 59 hombres, y obesidad grado I en 71 mujeres y 45 hombres.

El promedio de IMC encontrado fue de 29.4.

3.- Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	Desv. Est.±
Edad (años)	272	18	55	40.26	43	48	8.86
Índice H/B (Unidades Hounsfield)	272	0.07	1.13	0.799	0.86	1.00	0.20
IMC (Kg./m²)	271	19	36.60	28.89	28.80	25.40	3.60
GÉNERO							
				Frecuencia	Porcentaje		
Validos	Mujer			162	59.6		
	Hombre			110	40.4		
	Total			272	100		

Por otro lado el estadístico descriptivo por medio de tablas de contingencia nos indica un recuento por género sobre los cambios en la infiltración de grasa al hígado, lo cual nos hace saber que no hay diferencias entre el sexo femenino y el sexo masculino, es decir no implica ser un factor adherente a la infiltración de grasa al hígado, obstante hacer saber que la mayor parte de la población presentó cambios moderados y severos en la infiltración de grasa con un máximo de 34.2% de la población femenina con cambios moderados de infiltración y un 35.5% de la población masculina con cambios severos en la infiltración de grasa al hígado.

**Tabla de contingencia Severidad de infiltración de grasa vs
Género**

			Genero		Total
			Mujer	Hombre	
Severidad	Normal	Recuento 17 10.6%	6 5.5%	23 8.5%	
	Cambios Leves	% dentro de Genero 43 26.7%	32 29.1%	75 27.7%	
	Cambios Moderados	Recuento 55 34.2%	33 30.0%	88 32.5%	
	Cambios severos	% dentro de Genero 46 28.6%	39 35.5%	85 31.4%	
Total		Recuento 161 100.0%	110 100.0%	271 100.0%	

4.- Distribución del estado nutricional

En la siguiente gráfica podemos observar la tendencia que tiene la población en el aspecto nutricional, es decir, como es bien sabido la población actualmente en México de acuerdo a datos de la ENSANUT2012, presenta una distribución que alrededor de 8 de cada 10 personas tienen sobrepeso u obesidad, en este caso de igual manera se manifiesta esta tendencia.

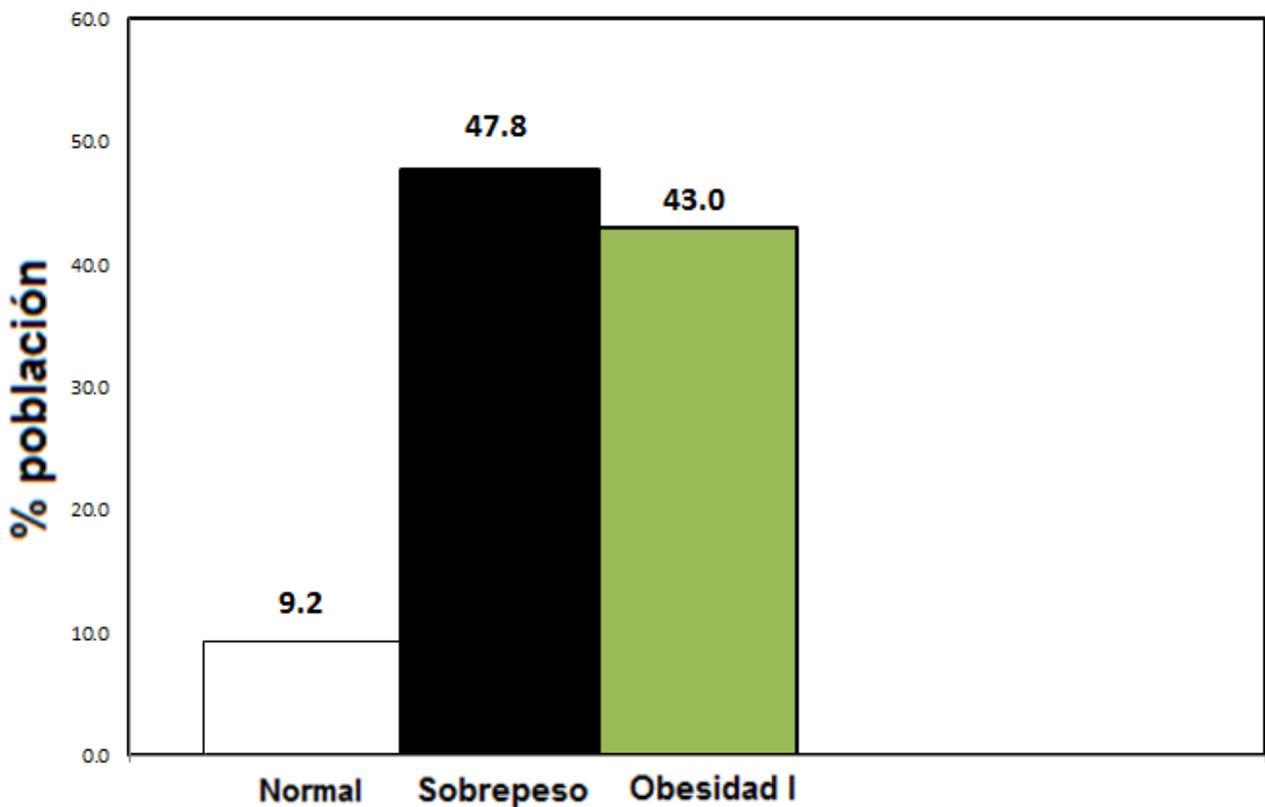


Fig.7 Distribución del estado nutricional del total de la población de estudio.

4.1 Cambios en la infiltración de grasa al hígado

En la figura 2 nos muestra que un gran porcentaje de la población total presentan un nivel de cambio en la infiltración de grasa a nivel hepático, con una cifra de 91.5% lo cual es hace énfasis a que el estado nutricional una vez más para ser determinante para afecciones de diferentes blancos del organismo, en este caso el hígado, además de que los cambios presentados en la población son de moderados a severos las cifras más altas de este porcentaje mencionado anteriormente (32.4% moderados vs 31.4% severos).

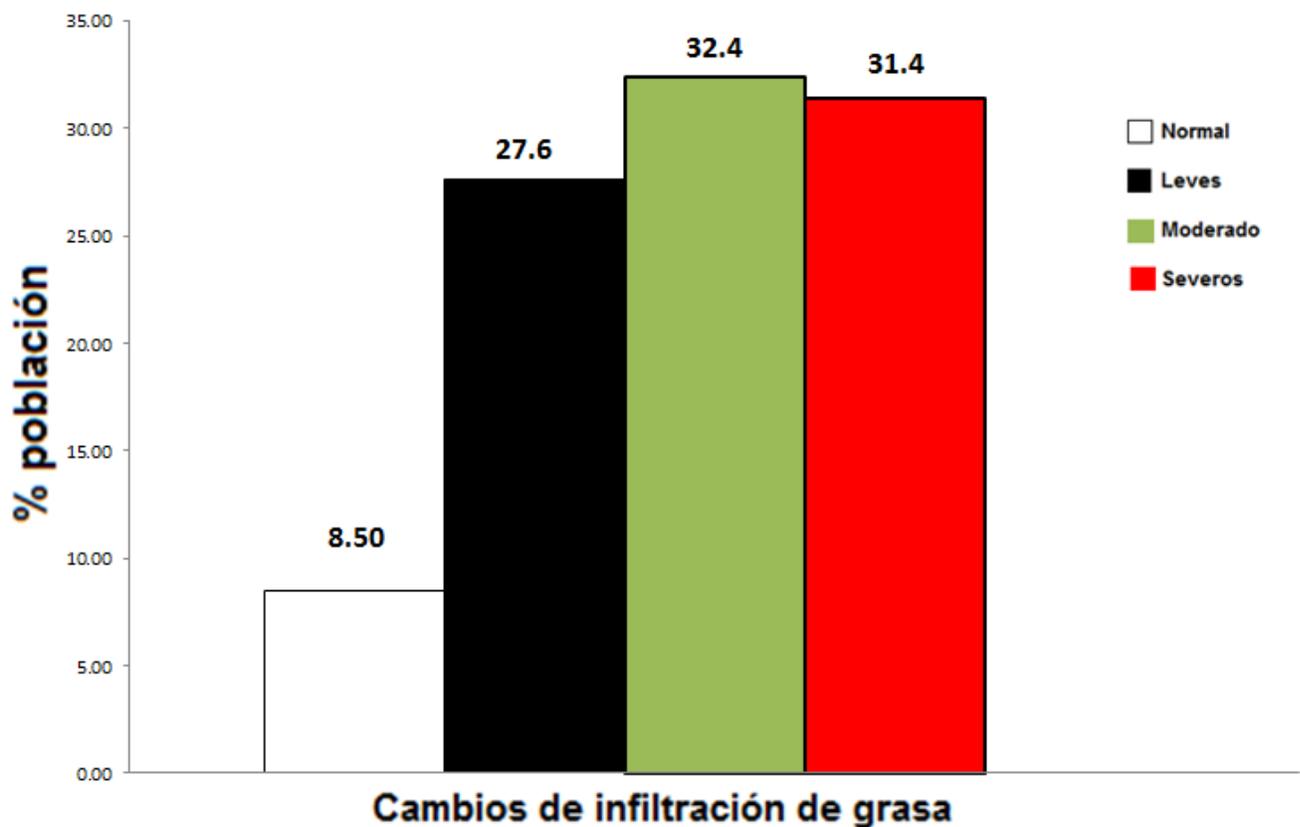


Fig.8 Infiltración de grasa a nivel hepático en la población total.

4.2 Cambios en la infiltración de grasa a nivel hepático por género.

Aquí podemos observar que el género no parece ser una determinante para ocasionar un cambio de infiltración de grasa, es decir, ser del sexo femenino o masculino no implica mayor riesgo para generar un hígado graso, lo que nos dice que factores externos tendrán mayor peso en la generación de hígado graso, a pesar de que se observen tendencias, el peso y el porcentaje de grasa son una variable de mayor peso para padecer este cuadro clínico de infiltración grasa.

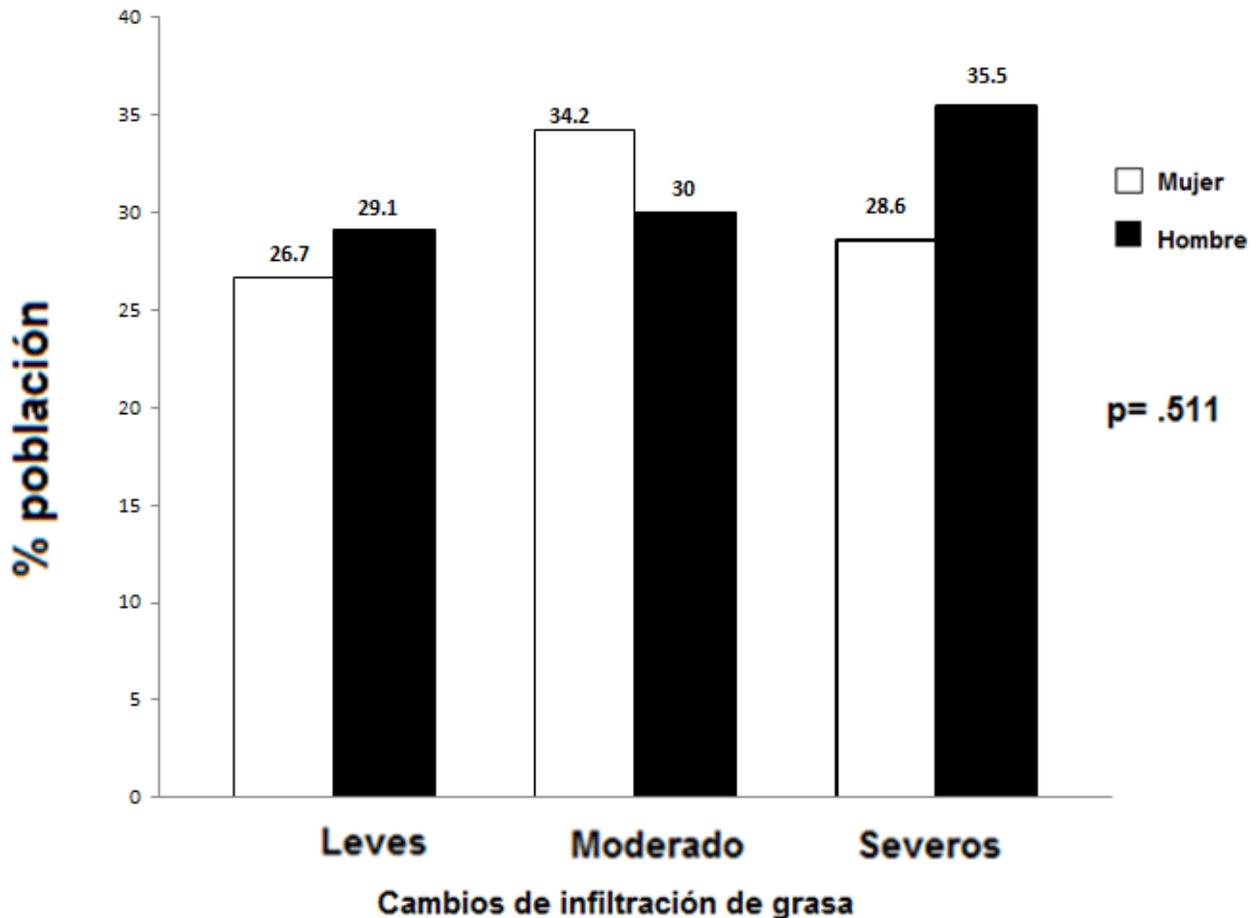


Fig. 9. Cambios en la infiltración de grasa a niveles hepáticos (Leves, moderados y severos) comparados por género. $p < 0.05$ para diferencia estadística.

4.3 El sobrepeso es un factor desencadenante de la generación de cambios en la infiltración de grasa.

Pudimos observar que efectivamente el mantenernos con un peso adecuado al ser un adulto joven, nos proveerá de esa protección contra una infiltración mayor de grasa al hígado, sin embargo en el momento en el que nuestro cuerpo entra a un estado de sobrepeso, este iniciará los cambios de infiltración grasa, esto medido a partir del índice Hígado-Bazo por medio de las unidades Hounsfield, el cual nos condiciona a menor número de unidades mayor será la infiltración de grasa.

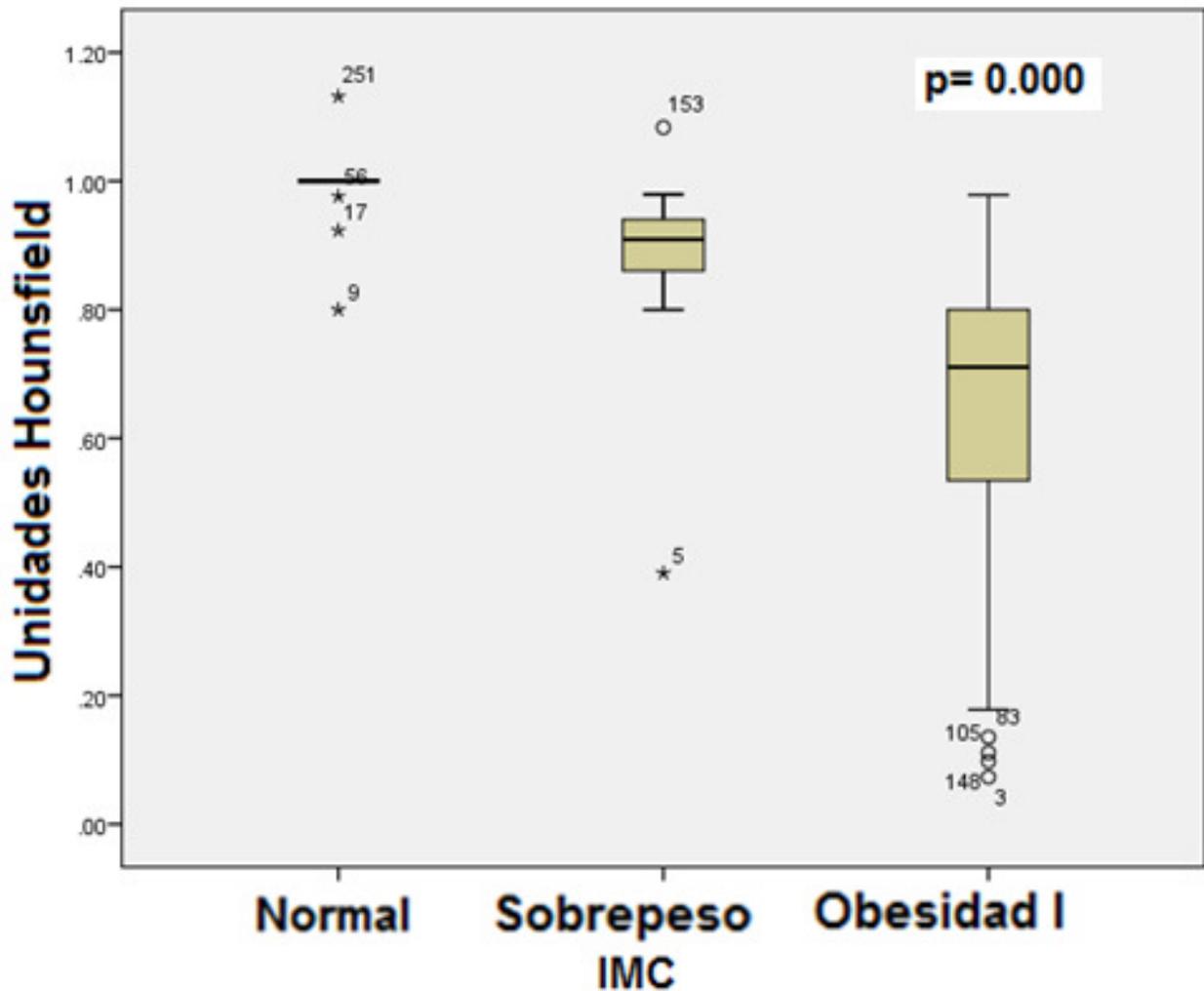


Fig. 10 Estado nutricional como factor modificador de la infiltración de grasa a nivel hepático. $p < 0.05$ para diferencia estadística.

4.4 Un mayor índice de masa corporal ocasionará mayor cantidad de grasa filtrada en el hígado.

De igual manera una vez interpretadas las unidades Hounsfield de nuestro índice Hígado-Bazo, es posible tener una idea más certera de lo mencionado anteriormente, como es visible en la siguiente gráfica; la cual nos habla que a mayor sea nuestro peso y peor nuestro estado nutricional (Sobrepeso y Obesidad), nos traerá consigo una mayor infiltración de grasa a nivel hepático, y no necesariamente se observa este problema solo en las personas con obesidad ($IMC \geq 30$), sino desde que el paciente está en estadios tempranos de sobrepeso se presentan estas manifestaciones clínicas.

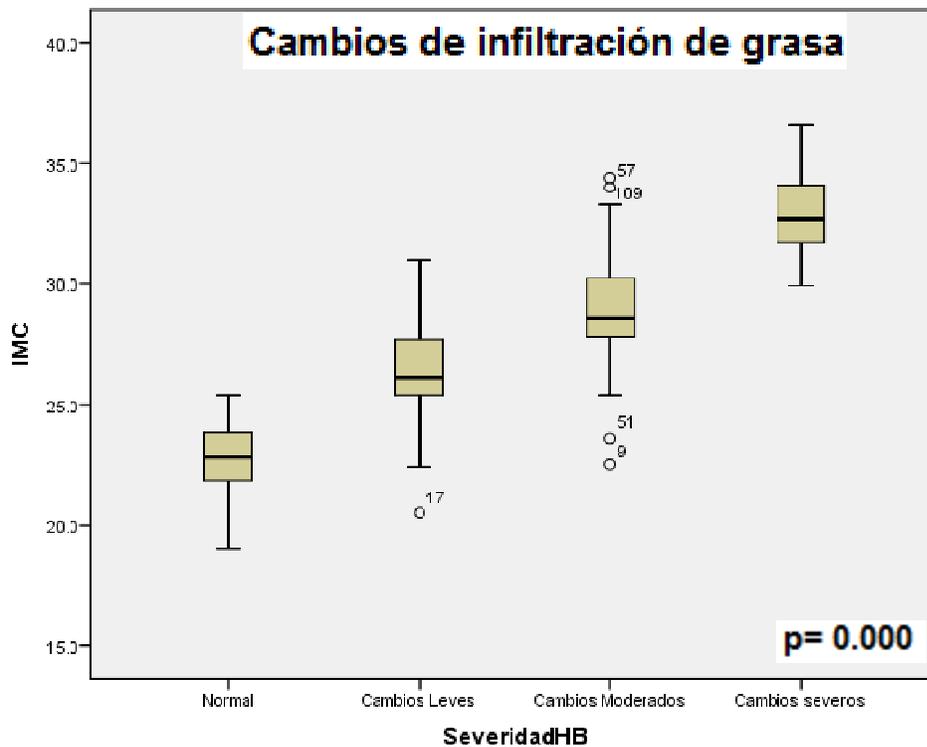


Fig. 11 Representación gráfica de los cambios que generan los distintos estados de nutrición que existen sobre la infiltración de grasa a nivel hepático. $p < 0.05$ para diferencia estadística.

4.5 A mayor índice de masa corporal menor número de unidades Hounsfield, por lo tanto una mayor infiltración de grasa.

De igual manera volvemos a corroborar nuestros resultados sobre la tendencia que marca el tener un estado nutricional en desequilibrio (Sobrepeso u obesidad), lo cual nos muestra que en el momento en el que el paciente cursa en un estado de sobrepeso, inician cambios a nivel del filtrado de grasa en el hígado.

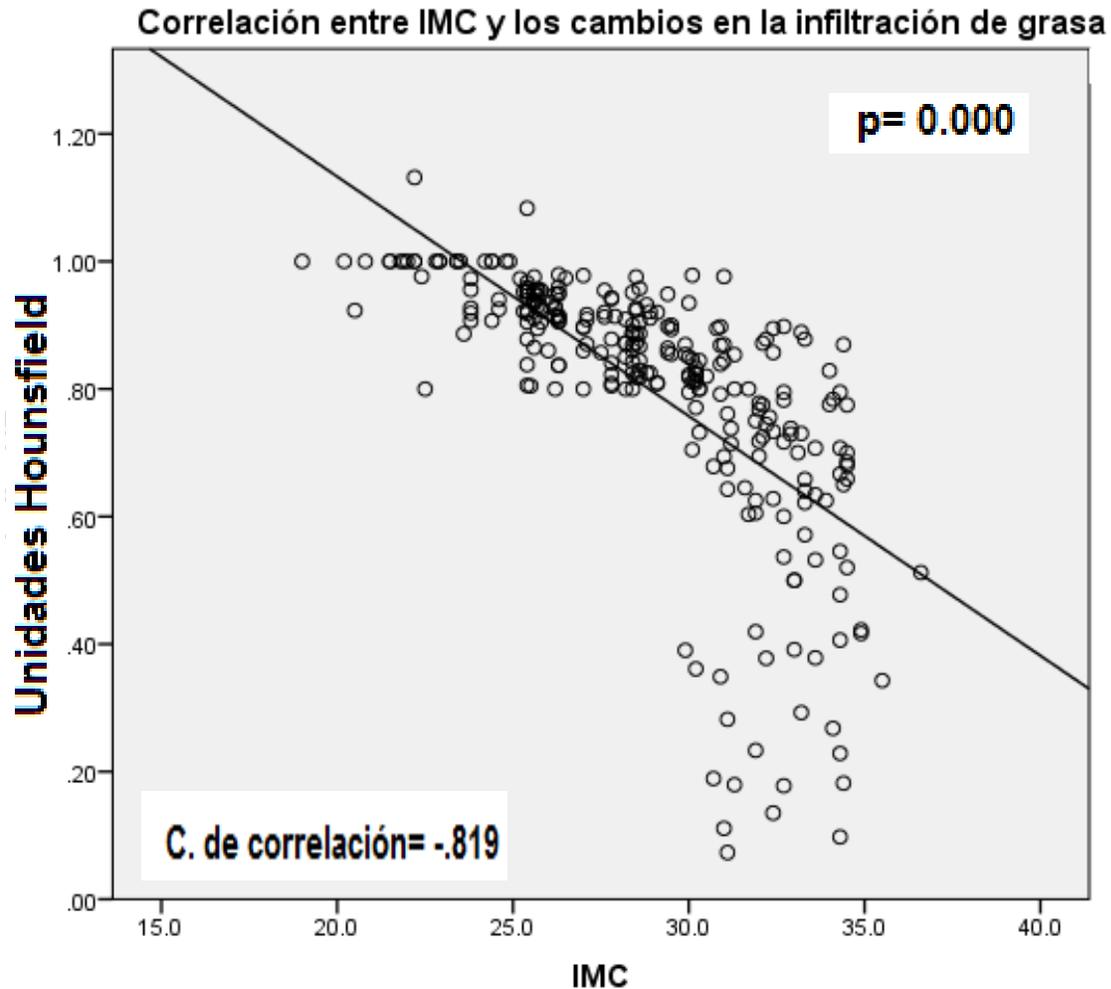


Fig. 12 Correlación de Spearman entre el IMC y las unidades Hounsfield. $p < 0.05$ para diferencia estadística y > 0.06 indica una correlación alta.

XV. DISCUSIÓN

De acuerdo a recientes publicaciones de la ONU, México ocupa el primer lugar en obesidad a nivel mundial, con una tasa del 32.8% en nuestro país, por encima de Estados Unidos que muestra una tasa del 31.8% y Siria en tercer lugar con un 31.6% (12).

La población dentro de nuestra institución es muestra de la tendencia mostrada a nivel nacional. La obesidad se ha descrito como parte del síndrome metabólico y éste a su vez como causa de comorbilidades asociadas como lo es la enfermedad hepática, específicamente el esteatosis hepatitis no alcohólica.

El aumento del contenido de grasa corporal tiene gran importancia en la actualidad ya que el adipocito es considerado en este momento como un tejido endocrino con capacidad de secreción de sustancias con potencial toxico tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), la resistina, la leptina y los ácidos grasos, que pueden inducir resistencia a la insulina (13-16). Si bien es cierto que el contenido de grasa corporal es esencial en el entendimiento de la fisiopatogenia del esteatosis hepatitis no alcohólica, parece ser más importante su distribución corporal, y se ha podido demostrar que la obesidad central que favorece a la grasa visceral es un buen predictor del hígado graso (17), la hiperinsulinemia y la resistencia a esta (18).

En el presente estudio fue posible determinar la relación directa que se observa entre el incremento del IMC en relación con el aumento de infiltración de grasa en el hígado.

Usando como método de diagnóstico la tomografía de acuerdo a lo reportado por Ma et al (2) el estudio tomográfico nos permite no sólo una evaluación generalizada de la glándula hepática, sino también nos proporciona un método cualitativo, pero sobre todo cuantitativo para poder determinar un grado estimado de afectación.

Según Santos et al., la tomografía sin medio de contraste, es considerado el mejor para la valoración del hígado graso, pues permite medir la atenuación del hígado en Unidades Hounsfield (UH: medida de la atenuación basada en las características físicas de la penetración de los rayos en los tejidos).

Con este TAC, el contenido de grasa hepática puede ser evaluado subjetivamente por inspección visual u objetivamente al colocar un ROI y medir los valores de atenuación dentro de esta marca; la medida de las unidades Hounsfield dentro del ROI hepático se compara con la medida del ROI del bazo, lo anterior basado en los mecanismos de patogénesis que llevan a la acumulación de triglicéridos y ácidos grasos libres en los hepatocito se puede explicar fácilmente teniendo en cuenta el ciclo normal de los ácidos grasos libres entre el tejido adiposo y el hígado. Es así como la esteatosis es el resultado de cualquier defecto en el proceso del metabolismo de las grasas (20).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los resultados reportados por Méndez et al. (1) quienes encontraron una relación directa del IMC con la prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica así como una relación directa con la severidad, quienes encontraron que la prevalencia de esteatosis hepática se aumenta hasta 4.6 veces en personas obesas.

De acuerdo a lo anterior nuestro estudio ofrece además resultados importantes acerca de las personas con sobrepeso, ya que no hay estudios reportados para una detección temprana de estas alteraciones en pacientes con IMC de entre 25-29.9 en quienes también encontramos cambios leves con una p significativa ($p < 0.0001$).

Se demostró además que los cambios en el índice hígado-bazo tienen una relación directamente proporcional con el aumento del IMC y se encuentran independientes a variables como edad y peso, lo anterior explicado por la fisiopatología descrita de la esteatosis en relación al metabolismo de los ácidos grasos de acuerdo a lo reportado por Santos et al. (19).

Sin embargo se reconocen algunas limitantes del estudio, entre ellas el hecho de que el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis hepática es la biopsia hepática, la cual no es un estudio inocuo y no se pretendía un estudio invasivo para hacer detección temprana de cambios por infiltración hepática al hígado en pacientes con sobrepeso y obesidad por lo demás sin otras patologías, de acuerdo a Méndez et al. (1) los métodos no invasivos a diferencia del estudio histopatológico carecen de la habilidad de detectar los estadios de la enfermedad y la presencia de otras entidades concomitantes como la hepatitis C, la enfermedad de Wilson o la deficiencia de la α 1-antitripsina. A pesar de estos beneficios la biopsia hepática es un procedimiento invasivo e incómodo para los pacientes y se pueden presentar algunos inconvenientes tales como dolor postbiopsia hasta serias complicaciones como sangrado, perforación de un órgano y muerte. Estudios han reportado que el 0,01% de las biopsias hepáticas son fatales (21), lo cual no justifica el riesgo para el objetivo de nuestro estudio.

XVI. CONCLUSIONES

Con el presente estudio nos fue posible identificar cambios tempranos en cuanto a la infiltración grasa que presenta el hígado en pacientes asintomáticos que cursan con obesidad y sobrepeso.

El tipo de relación encontrada entre el IMC con el grado de afectación hepática fue directamente proporcional, e independiente a factores como la edad y el género.

Estos resultados nos arrojan información importante en el cuidado de la salud, considerando el aumento progresivo de la población obesa, no sólo en nuestro país, sino a nivel mundial, lo cual implicará problemas de salud a corto plazo y en el caso de la patología hepática a mediano y largo plazo, ya que como se revisó, la progresión de la enfermedad puede llevar hasta estadios crónicos e incorregibles como la cirrosis, que generan gastos de salud millonarios para los sistemas de salud pública y aumentan la comorbilidad de pacientes afectando al entorno familiar y social en general.

Estos puntos apoyan la importancia de mantener un peso adecuado y un estilo de vida saludables, que nos permitan un desarrollo adecuado, para mantener un estado de salud integral ayudados de métodos diagnósticos oportunos, que muestren una adecuada sensibilidad para realizar detecciones tempranas y tratamientos adecuados siempre en pro del bienestar y salud de la población.

XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nahum Méndez et al., The Relationship of Overweight and Obesity to High Mortality Rates from Liver Cirrhosis in Mexico;; *Annals of Hepatology* 2004; 3(2): April-June: 66-71
2. Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications, Xiaozhou Ma et al., *RadioGraphics* 2009; 29:1253–1280
3. Secretaría de Salud. Mortalidad 2008, México, DF: SSA, 2008
4. www.who.int
5. Henry Cohen et al., Etiología y diagnóstico de la esteatosis hepática;; *Rev Med Uruguay* 1997; 13: 37-44
6. Dr. Enrique Wolpert Barraza, Esteatosis Y Esteatohepatitis No Alcohólica;
7. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations *Clin Sci (Lond)*. 2008; 115:141-50.
8. Cheung O, Sanyal AJ, Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:230-7
9. Macias-Rodriguez RU, Torre A, Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin* 2009; 61:161-72
10. Expediente electrónico Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
11. Organización Panamericana de la Salud. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas; Washington, D.C.; OPS,2008.
12. www.un.org
13. Katsuki A, Sumida T, Murashima S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor a are increased in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 859-62.
14. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, Obesity and insulin resistance: the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N eng J Med* 2001; 345: 1345-6.
15. Lonquist F, Arner P, Nordfors L, et al. Over expression of the obese (OB) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995; 1: 950-3.
16. Bergman RN, Ader M. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11: 351-6.
17. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN et al. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993; 42: 548-51.
18. Peiris AN, Mueller RA, Smith GA et al. Splachnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J.Clin Invest* 1986; 78: 1648-57.
19. Santos Luisa M.D. et al.,Non alcoholic fatty liver disease. The new millennium pandemia; *Rev Col Gastroenterol / 25 (4)* 2010
20. De Alwis NM, Day CP. Genetic of alcohol liver disease and Nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis* 2007; 27: 44-54.
21. Estep JM, Bererdinc A, Younossi Z. Non-Invasive Diagnosatic Test forNon-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2010, *Current Molecular Medicine* 2010; 10: 166-172.

XVIII. ANEXOS

Tabla 1: MEDICIÓN DE LA DOSIS DE RADIACIÓN

Para este procedimiento:	* La dosis aproximada de radiación efectiva es:	Comparable con la radiación natural de fondo durante:	** Riesgo adicional de por vida de cáncer fatal debido al examen:												
Región Abdominal:															
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Abdomen y Pelvis	15 mSv	5 años	Bajo												
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Abdomen y Pelvis, repetido con y sin material de contraste	30 mSv	10 años	Moderado												
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Colonografía	10 mSv	3 años	Bajo												
Pelograma Intravenoso (PIV)	3 mSv	1 año	Bajo												
Radiografía (rayos X) - Tracto Digestivo Inferior	8 mSv	3 años	Bajo												
Radiografía (rayos X) - Tracto Digestivo Superior	6 mSv	2 años	Bajo												
Huesos:															
Radiografía (rayos X) - Columna	1.5 mSv	6 meses	Muy Bajo												
Radiografía (rayos X) - Extremidades	0.001 mSv	3 horas	Insignificante												
Sistema Nervioso Central:															
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Cabeza	2 mSv	8 meses	Muy Bajo												
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Cabeza, repetido con y sin material de contraste	4 mSv	16 meses	Bajo												
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Columna	6 mSv	2 años	Bajo												
Tórax:															
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Tórax	7 mSv	2 años	Bajo												
Tomografía Axial Computarizada (TAC) - Tórax Dosis Baja	1.5 mSv	6 meses	Muy Bajo												
Radiografía (rayos X) - Tórax	0.1 mSv	10 días	Mínimo												
Dental:															
Rayos X Intraorales	0.005 mSv	1 día	Insignificante												
Corazón:															
Angiografía Coronaria por Tomografía Computada (ATC)	16 mSv	5 años	Bajo												
TAC Cardíaco para Cuantificar Calcio	3 mSv	1 año	Bajo												
Exámenes en Hombres:															
Densitometría Ósea (DXA)	0.001 mSv	3 horas	Insignificante												
Exámenes en Mujeres:															
Densitometría Ósea (DXA)	0.001 mSv	3 horas	Insignificante												
Mamografía	0.4 mSv	7 semanas	Muy Bajo												
<p>Nota para pacientes pediátricos: Los pacientes pediátricos varían en tamaño. Las dosis administradas a pacientes pediátricos varían significativamente de las que se administran a adultos.</p> <p>* Las dosis efectivas son valores típicos para un adulto de tamaño promedio. La dosis real puede variar substancialmente, dependiendo del tamaño de una persona como así también de las diferencias de prácticas durante la toma de imágenes.</p> <p>** Leyenda:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nivel de Riesgo</th> <th>Riesgo adicional aproximado de cáncer fatal por el examen para un adulto:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Insignificante:</td> <td>menos de 1 en 1.000.000</td> </tr> <tr> <td>Mínimo:</td> <td>1 en 1.000.000 a 1 en 100.000</td> </tr> <tr> <td>Muy Bajo:</td> <td>1 en 100.000 a 1 en 10.000</td> </tr> <tr> <td>Bajo:</td> <td>1 en 10.000 a 1 en 1.000</td> </tr> <tr> <td>Moderado:</td> <td>1 en 1.000 a 1 en 500</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nota: Estos niveles de riesgo representan adiciones muy pequeñas a la probabilidad de 1 en 5 que todos tenemos de morir de cáncer.</p>				Nivel de Riesgo	Riesgo adicional aproximado de cáncer fatal por el examen para un adulto:	Insignificante:	menos de 1 en 1.000.000	Mínimo:	1 en 1.000.000 a 1 en 100.000	Muy Bajo:	1 en 100.000 a 1 en 10.000	Bajo:	1 en 10.000 a 1 en 1.000	Moderado:	1 en 1.000 a 1 en 500
Nivel de Riesgo	Riesgo adicional aproximado de cáncer fatal por el examen para un adulto:														
Insignificante:	menos de 1 en 1.000.000														
Mínimo:	1 en 1.000.000 a 1 en 100.000														
Muy Bajo:	1 en 100.000 a 1 en 10.000														
Bajo:	1 en 10.000 a 1 en 1.000														
Moderado:	1 en 1.000 a 1 en 500														

Fuente: Seguridad de la radiografía, RadiologyInfo.org, pag. 1-6

Tabla 2. REGISTROS POR CIE PARA ALTERACIONES HEPÁTICAS DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE PEMEX DEL 01.01.2010 AL 29.04.2012

REGISTRO CIE K71

Cons.	Usuarios	CIE	Dx									
15	9	K717	ENF. TOXICA DEL HIGADO CON CIRROSIS Y FIBROSIS DEL HIGADO	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	3	1	5	1	3	2				
14	10	K712	ENF.D TOXICA DEL HIGADO CON HEPATITIS AGUDA	0	0	1	1	0	2	2	1	0
	0	0	0	0	1	1	0	2	2	1	0	0
	4	1	0	0	1	1						
7	4	K710	ENF. TOXICA DEL HIGADO, CON COLESTASIS	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	0	0	0	3	0	2	0	0	0	0	1	0
	0	0	0	1	0							
5	5	K716	ENF. TOXICA DEL HIGADO CON HEPATITIS NO CLASIF EN OTRA PARTE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	1	1	1	0	0				
1	1	K718	ENF. TOXICA DEL HIGADO CON OTROS TRASTORNOS HEPATICOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	0	0	0					
1	1	K715	ENF.TOXICA DEL HIGADO CON HEPATITIS CRONICA ACTIVA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	0	0	0					
1	1	K719	ENF. TOXICA DEL HIGADO, NO ESPECIFICADA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	1							

REGISTRO CIE K74

121	36	K746	OTRAS CIRROSIS DEL HIGADO Y LAS NO ESPECIFICADAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
	9	10	10	18	16	12	41					
46	28	K740	FIBROSIS HEPATICA	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	4	1	0	0	0	0	0	0	6	3	5	4
	4	6	12									
6	3	K742	FIBROSIS HEPATICA CON ESCLEROSIS HEPATICA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	1	0
	0	1	0	0	0	0						
1	1	K744	CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	0	0	0	0								

REGISTRO CIE K76

51	28	K769	ENFERMEDAD DEL HIGADO, NO ESPECIFICADA	0	0	5	3					
	0	3	9	1	0	0	0	1	1	1	5	5
	5	3	1	5	3							
32	16	K760	DEGENERACION GRASA DEL HIGADO, NO CLASIFICADA EN OTRA PARTE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	4	1	1	6	4	4	3	3				
4	3	K768	OTRAS ENFERMEDADES ESPECIFICADAS DEL HIGADO	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	3						