



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina División de Estudios de Posgrado e Investigación

Secretaría de Salud de México

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

HALLAZGO INCIDENTAL DE HÍGADO GRASO EN AUTOPSIAS

Tesis de Posgrado
Para obtener el título de Subespecialidad en
Gastroenterología

Presenta:
Dra. Imara Ekatherine Bravo Espinoza

Tutor:
Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera
Co-Tutor:
José Luis Pérez Hernández

Número de registro: DECS/JPO-CT-773-2021

Ciudad de México, Octubre del 2021.



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.

TÍTULO

HALLAZGO INCIDENTAL DE HÍGADO GRASO EN AUTOPSIAS

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la enfermedad hepática por alcohol (ALD) son las causas emergentes más frecuentes de enfermedad hepática crónica; evolucionan desde esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis/cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Planteamiento del problema y justificación: La esteatosis es una afección relativamente benigna y reversible, sin embargo puede progresar a afecciones más graves y potencialmente mortales por lo que consideramos que conocer los factores que influyen en su desarrollo y realizar tamizaje, puede mejorar el pronóstico de estos pacientes, sin embargo la información disponible sobre este aspecto es muy limitada, por lo que en este contexto este estudio nos brindará información útil para la práctica clínica.

Objetivo General: Conocer la prevalencia de hígado graso como hallazgo incidental en autopsias por todas las causas de mortalidad.

Tipo y diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, transversal.

Tamaño de la muestra: Se utilizará la fórmula para estudios en que se indagará sobre una prevalencia, que es el caso de nuestro estudio, Donde se estima una proporción p en la población a estudiar de 25 % (esto derivado de estudios previos donde se sabe que el hígado graso afecta a cerca de un 25% de la población mundial) y se desea un tamaño muestral que permita, con una seguridad de 95 % (entonces $z = 1,96$), una variación alrededor de 2 % y hasta 5 %. Ello significa que si la proporción poblacional es de 25 % se espera, con 95 % de confianza, obtener un valor entre 2–5 %. Para estos requisitos, si la población es de 10.000 autopsias realizadas en un periodo de 10 años, requerimos estudiar al menos 1526 casos de autopsia.

Procedimiento: Se revisarán todos los registros de autopsia por todas las causas de mortalidad registradas en el Servicio de Patología del Hospital General de México, del periodo comprendido entre Enero 2010 a Diciembre 2019.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico histopatológico de esteatosis hepática.

Palabras claves: “esteatosis hepática”, “esteatohepatitis”, “grado de fibrosis/cirrosis”, “aterosclerosis”, “consumo riesgoso de alcohol”, “diabetes, obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico”

ANTECEDENTES

El hígado graso (FL), o esteatosis, es una enfermedad del metabolismo lipídico desregulado y se manifiesta por la acumulación en el citosol de los hepatocitos de lípidos neutros en más del 5% ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Se clasifica en leve (5% a 33%), moderada (> 33% y <66%) o grave (> 66%) ⁽³⁾. La enfermedad por hígado graso se divide en alcohólica y no alcohólica, presentando características clínicas y fisiopatológicas diferentes, sin embargo con apariencia tanto macro como microscópica muy similar ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de esteatosis son obesidad, el síndrome metabólico y el consumo excesivo de alcohol. ⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

El hígado graso es la enfermedad hepática más común en los países occidentales ⁽³⁾. Giorgio Bedogni y cols ⁽⁷⁾ con el objetivo de establecer la prevalencia y los factores de riesgo de enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) en una muestra representativa de la población en general realizaron el Dionysos Nutrition and Liver Study, encontrando en el ultrasonido de hígado que el 45% de los individuos tenían algún grado de esteatosis hepática.

Franchesco Giuseppe Foschi y cols ⁽⁸⁾ realizaron el estudio Bagnacavallo, entre Octubre 2005 y Marzo 2009, en el cual se propusieron como objetivo evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de hígado graso en una corte transversal de la población general de una ciudad del norte de Italia. Encontraron que el 10% de los sujetos estudiados tenían enzimas hepáticas alteradas. La prevalencia de hígado graso, hígado graso no alcohólico (HGNA) y enfermedad del hígado graso alcohólico (AFLD) fue 0,74 (IC del 95%: 0,70 a 0,79) frente a 0,35 (0,33 a 0,37), 0,46 (0,41 a 0,51) vs. 0,22 (0,21 a 0,24) 0,28 (0,24 a 0,33) y 0,13 (0,11 a 0,14) en ciudadanos con que en aquellos sin enzimas hepáticas alteradas. La ingesta de etanol no se asoció y todos los componentes del síndrome metabólico (SM) se asociaron con el hígado graso.

La biopsia hepática (LB) es el método de referencia para el diagnóstico de FL, sin embargo tiene la limitante del error de muestreo ⁽³⁾⁽⁹⁾. La ecografía hepática (LUS) es el método más comúnmente empleado para evaluar el FL en la población general. En

comparación con LB, LUS tiene una sensibilidad del 84,8%, una especificidad del 93,6%, una razón de probabilidad positiva de 13,3 y una razón de probabilidad negativa de 0,16 para la detección de FL moderada a grave. LUS ofrece una evaluación precisa del FL a partir de un contenido de triglicéridos intrahepáticos del 10% ⁽³⁾ ⁽¹⁰⁾.

La NAFLD se caracteriza por acumulación de grasa hepática en más del 5% de los hepatocitos según el reporte histológico o por una fracción grasa de densidad protónica > 5,6% según lo indicado por la espectroscopia de resonancia magnética protónica (H-MRS) o la resonancia magnética (RM) selectiva de grasa/agua cuantitativa ⁽³⁾ ⁽¹¹⁾. La EHGNA se subdivide en: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). El diagnóstico de la EHGNA exige descartar tanto las causas secundarias como el consumo diario de alcohol ≥ 30 g en los varones y ≥ 20 g en las mujeres ⁽¹⁾ ⁽³⁾ ⁽⁹⁾ ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾.

La NAFLD es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales y es la causa más común de alteración de las enzimas hepáticas en la atención primaria presentándose en un 17-46% de los adultos, existe poca evidencia en cuanto a la incidencia, se ha descrito una cifra de 20-86/1000 personas-año basada en la elevación de enzimas hepáticas y/o en la ecografía (ECO), y de 34/1.000 por año según la H-MRS ⁽³⁾ ⁽¹²⁾. Younossi Zobair y cols ⁽¹⁴⁾ realizaron un metanálisis con el objetivo de evaluar la epidemiología global de NAFLD y encontraron que la prevalencia global de NAFLD diagnosticada por imágenes es de alrededor del 25,24%. La prevalencia más alta se encontró en el Medio Oriente (31,79% [IC del 95%: 13,48-58,23]) y América del Sur (30,45% [IC del 95%: 22,74-39,440]), mientras que la tasa de prevalencia más baja se informa en África ⁽⁹⁾ ⁽¹⁴⁾.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) fue descrita clínicamente por primera vez en 1980 por Ludwig y cols, su diagnóstico y estadificación aún son principalmente histológicos ⁽¹⁵⁾. Es una enfermedad hepática progresiva, caracterizada por lesión de los hepatocitos (hinchamiento), inflamación y finalmente fibrosis. Esta asociada con un aumento en la mortalidad por todas las causas y también con la mortalidad relacionada con el hígado en la población general. NASH es la causa emergente más

rápida de trasplante de hígado en los Estados Unidos, el Reino Unido y también en los países en desarrollo ⁽⁵⁾.

La enfermedad del hígado graso alcohólico se diagnostica en un paciente con trastorno por consumo de alcohol (AUD) con esteatosis hepática en la ecografía y / o elevación de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) > alanina aminotransferasa (ALT)), bilirrubina sérica <3 mg / dL y ausencia de otras causas de enfermedad hepática⁽¹⁶⁾. El consumo excesivo de alcohol (definido como 60 g de alcohol por día o 4.3 bebidas estándar) es una de las principales causas de esteatohepatitis y está asociado con el desarrollo de enfermedad hepática crónica relacionada con el alcohol (EHA)⁽¹⁶⁾. Entre el 60% y el 90% de las personas que beben en exceso tienen esteatosis hepática ⁽¹⁷⁾.

El hígado graso alcohólico o la esteatosis simple, por lo general es macro vesicular, se presenta en aproximadamente 90% de bebedores pesados y puede verse dentro de las 2 semanas de ingestión de alcohol abundante y regular, sin embargo se resuelve rápidamente después de la abstinencia completa. La mayor parte de los pacientes con esteatosis alcohólica simple son asintomáticos, pero pueden presentar náuseas, anorexia y vómitos ⁽¹⁶⁾.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con esteatosis luego de la ingestión excesiva y continua de alcohol, tienen evidencia histológica de inflamación hepática (a veces denominada ASH). ASH, un término que a veces se usa para describir las características histológicas en hepatitis alcohólica (AH), se diagnostica en pacientes con enfermedad de hígado graso cuando existe inflamación / daño o fibrosis en la biopsia hepática ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

Hasta un 20-40% de pacientes con evidencia de esteatohepatitis en la biopsia hepática desarrollan fibrosis hepática y un 8-20 % cirrosis. El riesgo de cirrosis aumenta en pacientes con esteatohepatitis en biopsia en comparación con pacientes con esteatosis simple. Es importante enfatizar que actualmente la esteatohepatitis solo puede diagnosticarse en una biopsia hepática ⁽²⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.

Anjali Amarapurkar y cols⁽¹⁹⁾ con el propósito de determinar factores de riesgo de esteatosis y evaluar la gravedad de la esteatosis con fibrosis entre varios grupos llevaron a cabo un estudio de autopsia retrospectivo en un hospital de India. Examinaron 1230 autopsias entre 2000 y 2005, su cohorte fue de 195 casos que mostraban hígado graso. Encontraron que la prevalencia global de esteatosis fue del 15.8%. La edad media fue de 21 a 60 años y la mayoría eran del sexo masculino (hombre:mujer 9:4). El alcoholismo fue el factor de riesgo más común de esteatosis (38.4%) seguido de tuberculosis (25.6%). De los 195 pacientes que presentaban esteatosis, 10 tenían obesidad. La inflamación fue leve en 48%, moderada en 41.3% y severa en 8% en pacientes alcohólicos. Otros factores de riesgo encontrados fueron trastornos cardíacos (5.1%), diabetes (5.1%), hipertensión (5.1%), infección por hepatitis B (1.5%) y C (1.5%), VIH (1.02%) y condiciones diversas (16.4%). Cuando evaluaron la fibrosis se encontraron que el alcohol es un factor importante responsable de ésta. La fibrosis en estadio 1 y 2 se encontró en el 12% y en estadio 3 y 4 se encontró en el 38,6% casos de alcohólicos. Ninguno de los casos de tuberculosis mostró fibrosis en estadio 3 a 4. En los trastornos cardíacos, la fibrosis fue leve en el 20% de los casos y severa en un solo caso que condujo a cirrosis cardíaca. Ninguno de los casos de diabetes, hipertensión e infección por VIH mostró fibrosis en estadio 3 a 4. De 3 casos de infección por hepatitis B, sólo 1 (33%) desarrolló cirrosis. El 66,6% de casos de hepatitis C mostraron fibrosis en estadio 4.

Shahin Merat y cols⁽¹⁵⁾ publicaron un estudio prospectivo, en el cual estudiaron las autopsias realizadas en 945 sujetos en el departamento de patología de un Hospital de Irán. Compararon las características histológicas en muestras grandes tomadas de diferentes partes del hígado post-mortem para aclarar el grado de error de muestreo en sujetos con NAFLD. Se excluyeron las muestras con autólisis, sujetos con antecedentes de enfermedad hepática y consumo de alcohol > 40 gramos por semana. En el estudio original 31.6% tenían esteatosis, sin embargo únicamente 146 hígados con NAFLD se consideraron aptos para la evaluación histológica. 128 hombres y 18 mujeres con NAFLD fueron estudiados. La edad media fue de 47 años. Ningún sujeto era alcohólico. Las principales causas de muerte fueron infarto agudo del miocardio (49 sujetos), traumatismos y accidentes (36 sujetos) y sobredosis de opio (14 sujetos).

Danielle M y cols ⁽²⁰⁾ publicaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia y la gravedad de la enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD) en niños en la ciudad de Nueva York de 2005 a 2010. Examinaron muestras de hígado de niños de 2 a 19 años que murieron por causas inesperadas dentro de las 48 horas posteriores a la presentación médica y se sometieron a autopsia. Incluyeron un total de 582 niños, de los cuales 50% eran negros, 33% eran hispanos, 12% blancos, 3% asiáticos y 2% otros. Predomino el sexo masculino en un 77%. De los pacientes con NAFLD, solamente 1 era mujer, tenían una edad media de 17.1 años y en los que no tenían NAFLD la edad media fue de 15 años. Encontraron que el 36% tenían sobrepeso u obesidad. Hubo 26 casos de NAFLD (4,5%), de los cuales 10 tenían esteatohepatitis no alcohólica (1,7%). No hubo casos con fibrosis severa o cirrosis. El 1% (3/290) de los niños negros tenían NAFLD y ninguno tenía esteatohepatitis no alcohólica. Los niños blancos e hispanos tenían los porcentajes más altos de NAFLD con un 8,3% y un 7,9%, respectivamente. El porcentaje global de hígado graso fue del 4.5% en la muestra del estudio.

Yoosoo Chang y cols ⁽⁴⁾ en el 2019 realizaron un estudio transversal en Korea para investigar si la enfermedad hepática temprana debida a AFLD o NAFLD tiene efectos similares o diferentes sobre el riesgo de aterosclerosis coronaria temprana, investigaron las asociaciones entre AFLD y NAFLD y calcio en las arterias coronarias (CAC). El estudio lo realizaron en 105 328 adultos coreanos que asistieron a un programa de chequeo médico. La puntuación CAC se evaluó mediante TAC, la ingesta diaria de alcohol se registró en gramos / día y la grasa hepática mediante ecografía. Encontraron que ambas condiciones se asociaron positivamente con la presencia de calcificación de la arteria coronaria.

La esteatosis es una afección relativamente benigna y reversible, sin embargo puede progresar a afecciones más graves y potencialmente mortales como esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular ⁽²⁾⁽⁴⁾. Así mismo muchos estudios han informado de la asociación de enfermedad de hígado graso con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) clínica y subclínica ^{(4) (6)}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de hígado graso como hallazgo incidental en autopsias por todas las causas de mortalidad realizadas en el Servicio de Patología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de Enero 2010 - Diciembre 2019 y cuáles son las características de estos pacientes.?

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Debido a que existen pocos estudios a nivel internacional y ninguno en México realizados postmortem que evalúen la prevalencia de hígado graso, se propone el siguiente trabajo para determinar la prevalencia de hígado graso en autopsias por todas las causas de mortalidad realizadas en el Servicio de Patología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por hígado graso (FLD) tanto alcohólico como no alcohólico se está convirtiendo en uno de los trastornos hepáticos más frecuentes en todo el mundo, con una prevalencia reportada a nivel mundial entre el 20 y el 50% en la población general, representando un importante problema de salud pública. Sin embargo la epidemiología de esta condición varía en dependencia del método de diagnóstico que se utilice, la edad, el sexo y el origen étnico. Un estudio realizado en Corea (2019) reporta una prevalencia de NAFLD y AFLD de 20,9% y 4,0%, respectivamente. En México, un estudio en población derechohabiente de compañías aseguradoras que acudió a una revisión clínica reportó una prevalencia de esteatosis hepática del 14.4%, y recientemente, en un estudio en voluntarios convocados por internet se encontraron datos de esteatosis en el 62.9%.

Tanto la AFLD como la NAFLD contribuyen a la carga clínica de morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado, pero los estudios más recientes se han centrado en la NAFLD y excluyen a los participantes con AFLD.

Se ha demostrado que FLD puede progresar a esteatohepatitis, fibrosis y llegar hasta cirrosis, siendo un reto para los médicos tratantes identificar estrategias de diagnóstico precoz y manejo que contribuyan de forma positiva en la supervivencia de los pacientes.

Determinar la prevalencia de hígado graso en autopsias y analizar las características de estos pacientes es de vital importancia para poder realizar intervenciones que mejoren el pronóstico, sin embargo la información disponible sobre este aspecto es muy limitada a nivel internacional, por lo que en este contexto este estudio nos brindará información útil para la práctica clínica.

HIPÓTESIS

La prevalencia de hígado graso es mayor en población mexicana y más frecuente en pacientes del sexo femenino, en comparación con lo reportado en guías internacionales donde se menciona prevalencia de 20%.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer la prevalencia de hígado graso como hallazgo incidental en autopsias por todas las causas de mortalidad

Objetivos Específicos

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con hígado graso a quienes se les realizó autopsia por cualquier causa de mortalidad.

METODOLOGÍA

Tipo y Diseño del estudio

Se realizará un estudio retrospectivo, transversal observacional, descriptivo.

Población

Se incluirán todos los registros de autopsia por todas las causas de mortalidad registradas en el Servicio de Patología del Hospital General de México, del periodo comprendido entre Enero 2010 a Diciembre 2019.

Tamaño de la muestra: Se utilizará la fórmula para estudios en que se indagará sobre una prevalencia:

$$n = \frac{N z_{1-\alpha}^2 p (1-p)}{d^2 (N-1) + z_{1-\alpha}^2 p (1-p)}$$

donde: n es el tamaño de la muestra;
 N es la población total;
 $z_{1-\alpha}$ es el valor de z para el nivel de confianza $(1-\alpha)$;
 p es la proporción esperada en la población; y
 d es la precisión absoluta.

Donde se estima una proporción p en la población a estudiar de 25 % (esto derivado de estudios previos donde se sabe que el hígado graso afecta a cerca de un 25% de la población mundial) y se desea un tamaño muestral que permita, con una seguridad de 95 % (entonces $z = 1,96$), una variación alrededor de 2 % y hasta 5 %. Ello significa que si la proporción poblacional es de 25 % se espera, con 95 % de confianza, obtener un valor entre 2–5 %. Para estos requisitos, si la población es de 10.000 autopsias realizadas en un periodo de 10 años, requerimos estudiar al menos 1526 casos de autopsia.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Todos los reportes de autopsias de pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años de edad realizada en el Servicio de Patología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de Enero 2010 - Diciembre 2019.

Criterios de exclusión

- Registros de autopsias de pacientes menores de 18 años de edad.
- Registros incompletos

Criterios de eliminación

No requiere criterios de eliminación.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variables	Definición conceptual	Unidad de Medición	Tipo de variables	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Años	Cuantitativa	No aplica
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Masculino/Femenino	Cualitativa	0: Masculino 1: Femenino
Procedencia	Estado de residencia habitual		Cualitativa	No aplica
Ocupación	Trabajo, empleo, oficio.		Nominal	1: Ama de casa 2:Albañil 3:Estudiante 4:Desempleado 5:Conductor 6:Comerciante 7:Obrero 8:Otros

Presencia de Hígado grados	Enfermedad del metabolismo lipídico desregulado, manifestado por acumulación de lípidos neutros en los hepatocitos.	Biopsia	Nominal	0: No 1: Si
-------------------------------	---	---------	---------	----------------

PROCEDIMIENTO

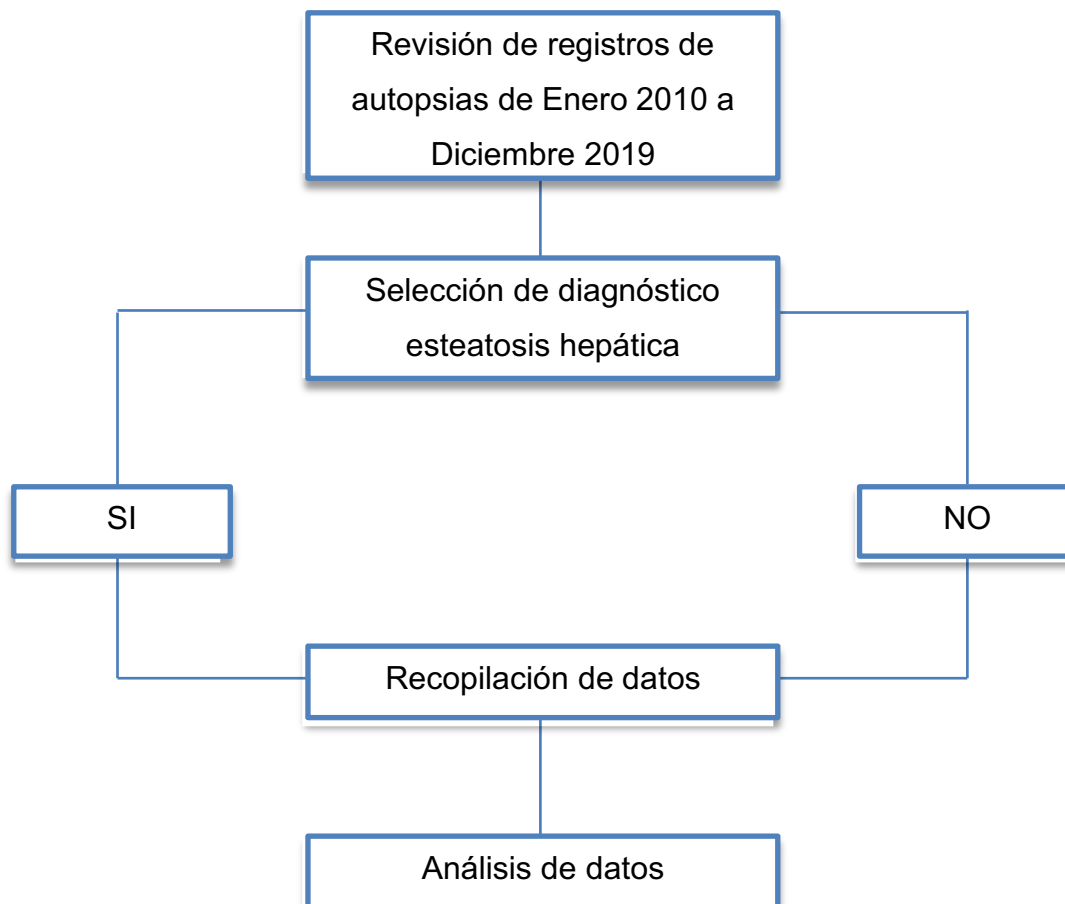
Descripción de la obtención de la información y metodología requerida

Se revisarán todos los registros de autopsia por todas las causas de mortalidad registradas en el Servicio de Patología del Hospital General de México, del periodo comprendido entre Enero 2010 a Diciembre 2019 (10 años), se buscará intencionadamente el hallazgo incidental de “esteatosis hepática”, “esteatohepatitis”, “grado de fibrosis/cirrosis”, “presencia de aterosclerosis”, “antecedente de consumo riesgoso de alcohol”, “características metabólicas: diabetes, obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico”, se registrará el motivo de defunción.

Se calculara la prevalencia de hígado graso con la siguiente formula:

$$\text{Prevalencia de hígado graso: } \frac{\text{Reportes de autopsias con hígado graso}}{\text{Total de autopsias revisadas}} \times 100 =$$

Incluir un flujograma con su descripción



Creación de la base de datos

Basados en el instrumento de recolección se creó una plantilla para captura de datos y cada ficha fue digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS 23 (IMB Statistic 2015)

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva, se describirán variables demográficas y se hará el cálculo de la prevalencia de acuerdo a los objetivos del estudio.

Cronograma de actividades

ACCIÓN	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
Presentación protocolo									
Aprobación protocolo									
Recolección de datos									
Análisis estadístico									
Construcción del estudio									
Presentación									

Aspectos éticos y de bioseguridad

Durante el diseño y ejecución del trabajo investigativo, así como durante el análisis de la información, se seguirán los principios de privacidad y confidencialidad y su uso será exclusivamente para fines académicos y de investigación. Se solicitará autorización de las autoridades docentes del hospital y del Servicio de Patología.

Relevancia y expectativas

Generar evidencia de la epidemiología de esteatosis hepática en población mexicana en un estudio de prevalencia con una muestra representativa de población y presentarlo como tesis para graduación en la subespecialidad de Gastroenterología.

Recursos disponibles

Recursos Humanos:

- A) Tutor de Tesis: Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera.** Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga". Profesor Investigador Titular del posgrado en Gastroenterología. Diseñará la metodología del estudio y revisará el protocolo, así como el estudio en todo su proceso.
- B) Cotutor de Tesis: Dr. José Luis Pérez Hernández.** Profesor investigador asociado. Actividades académicas, científicas e investigación. Médico adscrito del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga", revisará el protocolo, así como el estudio en todo su proceso.
- C) Cotutor de Tesis: Dr. Gerardo Arist Urista.** Profesor investigador asociado. Actividades académicas, científicas e investigación. Médico adscrito del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga", apoyará con la obtención de los datos.
- D) Tesista: Dra. Imara Ekatherine Bravo Espinoza.** Médico Residente de Subespecialidad en Gastroenterología del Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga". Realizará revisión de la literatura, recolección de datos y proceso de la información.

Recursos materiales y Financieros:

En el servicio de Gastroenterología se cuenta con los siguientes materiales para el desarrollo de este proyecto:

- Apoyo con el servicio de patología para generar reportes de Autopsias
- Sistema de cómputo que incluye programas estadísticos (Excel, Microsoft Word, SPSS)
- Material de papelería (hojas blancas, reportes impresos, carpetas, impresión)

Recursos Necesarios:

Para desarrollar el siguiente estudio es necesario contar con los siguientes recursos materiales y financieros, para los cuales se calculan a continuación los estimados de costos:

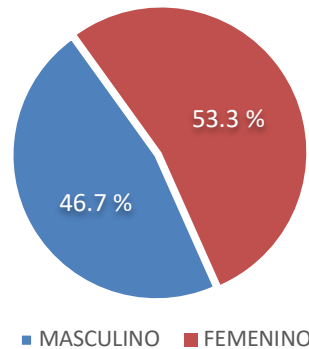
- Autopsias:
- Reportes de autopsias:
- Costos de papelería:
- Red de Internet:
- Mantenimiento de sistemas operativos:
- Servicios de cómputo:

Anteriormente describimos un presupuesto aproximado del costo del estudio, sin embargo no será necesario solicitar dichos recursos pues ya se cuenta con ellos en esta unidad de salud.

RESULTADOS

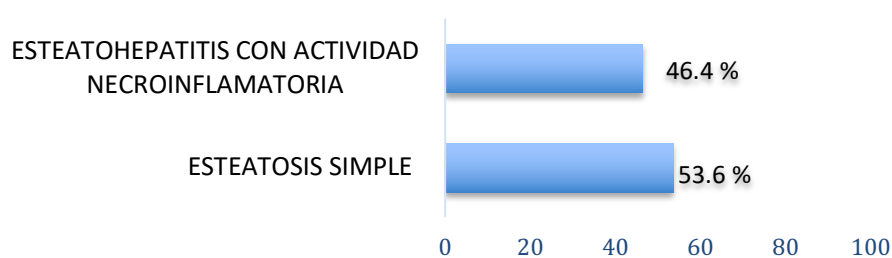
Se realizó una revisión total de 4,557 autopsias correspondientes a 10 años, de las cuales 291 casos (6.4%) presentaron hallazgo incidental de esteatosis hepática. La mayoría de los casos está representado por pacientes del sexo femenino (con media de edad 51 ± 15 años), como se muestra en la gráfica 1.

Gráfica 1. Características generales de la población (sexo).



Según los grados de esteatosis, se encontró esteatosis simple en 156 casos (53.6%) y datos de esteatohepatitis con actividad necroinflamatoria en 135 casos (46.4%). Además se observó que 145 pacientes (49.8%) presentaban algún grado de fibrosis hepática (F1=38 [13.1%]; F2=48 [16.5%]; F3=15 [5.2%]; F4=44 [15.1%]).

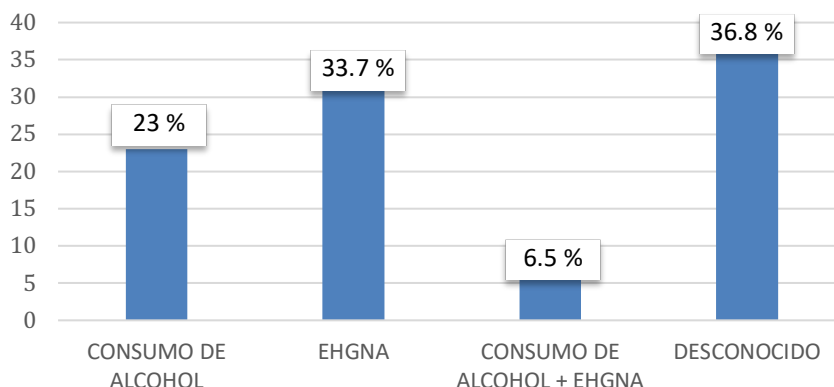
Gráfica 2. Grados de esteatosis hepática.



Se identificó consumo riesgoso de alcohol y hallazgos compatibles histológicos de daño por alcohol en 67 difuntos (23%), datos de riesgo metabólico sugestivos de enfermedad hepática grasa no alcohólica con hallazgos compatibles en la pieza histopatológica (EHGNA) en 98 (33.7%), datos clínicos de daño mixto (alcohol y EHGNA) con hallazgos histológicos en hígado compatibles en 19 (6.5%), y factor

desconocido (sin OH riesgoso ni datos clínico-metabólicos que orientaran específicamente a EHGNA) en 107 (36.8%).

Gráfica 3. Factores de riesgo asociados a daño hepático.



En la autopsia se reportó aterosclerosis carotídea y aórtica en 156 (53.6%) de los difuntos; 49 (16.8%) eran obesos (G1=18[6.2%], G2=12[4.1%], G3=19[6.5%]); y 69 (23.7%) eran diabéticos.

En tabla 1 se muestran las diferentes causas de defunción en la población estudiada, en primer lugar la sepsis con 86 casos seguido de diferentes tipos de cáncer con 45 casos. En la tabla 2 se muestra la procedencia de la población estudiada.

Tabla 1. Causas de defunción en la población en estudio.

Causa de defunción	n	%
Edema agudo pulmonar	2	0.7
Hepatitis alcohólica	13	4.5
Vasculitis	7	2.4
Sepsis	86	29.6
Tromboembolia Pulmonar	14	4.8
Neumonía	24	8.2
Choque hipovolémico	22	7.6
HTDA	19	6.5
Meningitis bacteriana	4	1.4
Obstrucción intestinal	4	1.4
Pancreatitis aguda grave	11	3.8
Infarto de miocardio	23	7.9
Tuberculosis miliar	6	2.1
Cáncer (varios)	45	15.5
Evento vascular cerebral	9	3.1
Choque distributivo	1	0.3
Síndrome de Fisher Evans	1	0.3
Total	291	100

Tabla 2. Procedencia de la población.

Procedencia	n	%
CDMX	114	39.2
Estado de México	85	29.2
Guerrero	12	4.1
Veracruz	8	2.7
Oaxaca	17	5.8
Puebla	14	4.8
Otros estados	33	11.3
Desconocido	8	2.7
Total	291	100

DISCUSION

En el presente estudio se encontró 291 casos de esteatosis hepática en 4, 557 autopsias de pacientes fallecidos por cualquier causa en un periodo de 10 años, representando una prevalencia del 6.4%, esto corresponde a lo reportado en la literatura internacional en donde se menciona que la prevalencia de esta entidad es mayor en países occidentales ⁽³⁾. En el año 2007, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en un hospital de India por Anjali Amarapurkar y cols⁽¹⁹⁾, analizando 1230 autopsias, de las cuales reportan 195 casos de hígado graso con una prevalencia de 15.8%. Similar a lo reportado en Irán en 2012 por Shahin Merat y cols ⁽¹⁵⁾, con una prevalencia de 31.6%. Esto puede ser debido a subdiagnóstico.

Según datos globales existe predominio del sexo masculino en esteatosis hepática con relación hombre: mujer de 9:4⁽¹⁹⁾, sin discriminación por grupos de edad, pues se analizó en el 2017 en Estados Unidos, un grupo de 582 pacientes en edad pediátrica fallecidos por diferentes causas para evaluar la presencia de hígado graso no alcohólico encontrando predominio del sexo masculino en un 77% ⁽²⁰⁾. Lo mencionado anteriormente contrasta con los datos obtenidos en el presente estudio en el cual existe un leve predominio de presentación en el sexo femenino, representando el 53.3% de los casos, con una edad media 51±15 años. La edad de presentación es heterogénea encontrando en población pediátrica una edad media de 17 años y en adultos un intervalo amplio entre 21-60 años^{(19) (20)}.

Con respecto a los grados de esteatosis de manera global reportamos que un porcentaje considerablemente elevado del 46.4% presenta datos de esteatohepatitis con actividad necroinflamatoria y aún más preocupante que en 49.8 % de los pacientes presentaban algún grado de fibrosis hepática. Estos datos son elevados en comparación con estudios en donde se describe que entre un 20-40% de pacientes con esteatohepatitis desarrollan fibrosis hepática ⁽²⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Además el riesgo de cirrosis aumenta en pacientes con esteatohepatitis en biopsia en comparación con esteatosis simple. Por lo que es urgente implementar medidas diagnosticas en etapas

tempranas y realizar tamizaje con ecografía hepática y campañas de prevención para tratar de reducir la aparición de daño hepático.

Es fundamental tener presente que el método de elección para el diagnóstico es la biopsia hepática considerando más beneficios que riesgos, pues aunque la esteatosis es una afección relativamente benigna y reversible, puede presentar progresión grave y potencialmente mortal como esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular ⁽²⁾ ⁽⁴⁾, y además de incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular ⁽⁴⁾ ⁽⁶⁾.

La enfermedad por hígado graso está dividida en alcohólica y no alcohólica, cada una con características particulares tanto clínicas como fisiopatológicas y cada una con factores de riesgo específicos. Dentro de los factores de riesgo para la enfermedad por hígado graso alcohólica, encontramos consumo riesgoso de alcohol con los respectivos hallazgos histológicos de daño por alcohol en 67 defunciones que representa el 23%. Estos hallazgos son similares a los reportados en india ⁽¹⁹⁾, en donde el alcoholismo fue el factor de riesgo más común para esteatosis en 38.4% de la población, presentando datos de inflamación leve en 48%, moderada 41.3% y grave en 8%. Al evaluar la fibrosis se encontró que el alcohol es un factor de riesgo muy importante.

Como factores de riesgo para la enfermedad por hígado graso no alcohólica, reportamos datos de riesgo metabólico como el principal factor encontrando hallazgos compatibles en la pieza histopatológica en 33.7% de los casos. Estos datos son comparables a los descritos por Danielle M y Cols, en donde el 36% de los pacientes con datos de enfermedad hepática no alcohólica tenían sobrepeso u obesidad ⁽²⁰⁾.

Es esperado que existan factores de riesgo múltiples para el desarrollo de enfermedad hepática, así como reportamos en el presente estudio pues se encontró combinación de factores como consumo de alcohol y riesgo metabólico y relación con hallazgos de daño hepático en 6.5% de los casos. Como sabemos de manera global los factores

de riesgo para desarrollar esteatosis hepática son la obesidad, el síndrome metabólico y el consumo excesivo de alcohol ^{(2)(5) (6)}. A pesar de los intentos por identificar uno o varios factores de riesgo asociados a la enfermedad, es lamentable que aun exista un porcentaje elevado en el cual no se logra identificar dichos factores, en este estudio reportamos un 36.8% de casos en los cuales no se logra encontrar un factor de riesgo clínico ni metabólico. Por lo que se debe considerar mejorar el abordaje clínico realizando historias clínicas completas y cuestionarios específicos estandarizados para la recolección de datos en la población en general, lo cual ayudará a ampliar la información disponible sobre esta entidad.

Resulta útil la implementación de métodos como la ecografía hepática, pues se han encontrado tasas de hígado graso hasta del 45% en población general ⁽⁷⁾, cuenta con altas tasas de sensibilidad y especificidad así como razón de probabilidad positiva adecuada. Además evaluar otros factores de riesgo mencionados como trastornos cardíacos, diabetes, hipertensión, infección por hepatitis B y C, y pacientes con VIH ⁽¹⁹⁾.

Las causas de defunción puede orientar en cierto grado, aunque no tan objetivamente hacia cuales factores de riesgo enfocar nuestra búsqueda, sin embargo como podemos observar representan una lista heterogénea de causas de muerte, con mayor frecuencia la sepsis y diversos tipos de cáncer. En otros estudios se reportan como principales causas los traumatismos, sobredosis de opio y el infarto agudo del miocardio⁽¹⁵⁾. En el presente estudio encontramos aterosclerosis carotídea y aórtica en el 53.6% de los casos, obesidad en 16.8% y 23.7% Diabetes.

Es fundamental tener presente en la consulta diaria la búsqueda de factores de riesgo para enfermedad hepática, pues esto tendrá efectos positivos en la detección y por lo tanto en el pronóstico de los pacientes.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de hígado graso como hallazgo incidental en autopsias de pacientes fallecidos por diversas causas en 10 años es del 6.4%.
2. Las características clínicas de los pacientes fallecidos y el análisis de sus autopsias muestran que el 53.3% son del sexo femenino, con edad media 51 ± 15 años.
3. Encontramos presencia de esteatosis simple en el 53.6% y esteatohepatitis con actividad necroinflamatoria en el 46.4 % de los casos.
4. Identificamos como factores de riesgo más importantes para la presencia de daño histopatológico hepático, el consumo excesivo de alcohol en 23%, riesgo metabólico en 33.7%, factores combinados en 6.5%.
5. Dentro de las causas más frecuentes de defunción encontramos la sepsis en 29.6 % y diversos tipos de cáncer en 15.5%

AREAS DE INVESTIGACIÓN

- Proponemos realizar un cuestionario estandarizado para identificar factores de riesgo en población general
- Realizar un estudio prospectivo en donde se incluya factores de riesgo reportados mundialmente con el fin de identificar factores específicos en población mexicana y su relación con hallazgos de ecografía, enzimas hepáticas y de ser posible biopsia o autopsia en caso de fallecimiento.

Realizar coordinación con especialidades como Cardiología, Endocrinología, Medicina Interna para la referencia oportuna de estos pacientes a nuestro servicio y elaborar campañas de información masiva a población en general y médicos de primer contacto para hacer notar la relevancia de prevención, detección de factores de riesgo

REFERENCIAS

1. Panqueva R del PL. Enfermedad hepática grasa. Aspectos patológicos. Rev Col Gastroenterol. 2014;29:82–8.
2. Nikolova-Karakashian M. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: Focus on ceramide. Adv Biol Regul. 2018;70:40–50.
3. Giorgio Bedogni, Valerio Nobili CT. Epidemiology of fatty liver: An update. World J Gastroenterol. 2014;21:9050–4.
4. Chang Y, Ryu S, Sung KC, Cho YK, Sung E, Kim HN, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: Evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. Hepatology. 2019;68(9):1667–75.
5. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020;5:1–17.
6. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Rev Gastroenterol México. 2019;84(1):69–99.
7. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The dionysos nutrition and liver study. Hepatology. 2005;42(1):44–52.
8. Foschi FG, Bedogni G, Domenicali M, Giacomoni P, Dall'Aglio AC, Dazzani F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in the general population of Northern Italy: The Bagnacavallo Study. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):1–11.
9. Al NC et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2017;
10. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082–90.
11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol.

2015;62(S1):S47–64.

12. Giulio Marchesini. Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *J Hepatol.* 2016;64:1388–402.
13. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):637–53.
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
15. Shahin Merat, Rasoul Sotoudehmanesh, Mehdi Nourai MP-HSGS. Sampling Error in Histopathology Findings of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Post Mortem Liver Histology Study. *Arch Iran Med Vol 15, Number 7, July 2012.* 2012;15:418–21.
16. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175–94.
17. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).
18. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154–81.
19. Amarapurkar A, Ghansar T. Fatty liver: Experience from western India. *Ann Hepatol.* 2007;6(1):37–40.
20. Fernandes DM, Pantangi V, Azam M, Salomao M, Iuga AC, Lefkowitz JH, et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in New York City: An Autopsy Study. *J Pediatr.* 2018;200:174–80.
21. Chang Y, Cho YK, Cho J, Jung HS, Yun KE, Ahn J, et al. Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver-Related Mortality: A Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(4):620–9.

ANEXOS

Instrumento de recolección de la información

Diseño del instrumento y validación

Para la elaboración de la ficha se realizará una revisión de la literatura y se consultará médicos con experiencia en el tema, se procederá a elaborar una ficha preliminar (piloto) y se validará con 3 casos. Una vez revisada y finalizada la ficha se procederá a la recolección de la información.

Listado de variables y cruce de variables

1. Características sociodemográficas
 - Edad
 - Género
 - Procedencia
 - Ocupación
2. Presencia de hígado graso

FICHA DE RECOLECCIÓN

Hallazgo incidental en autopsias por todas las causas de mortalidad realizadas en el Servicio de Patología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de Enero 2010 - Diciembre 2019 y cuales son las características de estos pacientes.

No. de Ficha: _____ No. de expediente: _____

Número de paciente (autopsia): _____

A. Características sociodemográficas

1. Edad: ____ (años)
2. Sexo: 0. Femenino ____ 1. Masculino
3. Procedencia (ciudad de residencia habitual): _____

4. Ocupación

1. Ama de casa. _____
2. Albañil _____
3. Estudiante _____
4. Desempleado _____
5. Conductor _____
6. Comerciante _____
7. Obrero _____
8. Otros. _____

5. **Presencia de hígado graso:**

Si _____ No _____

