



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“CORRELACIÓN PARACLINICA (ENZIMAS HEPÁTICAS), DE
ESTEATOSIS HEPÁTICA DIAGNÓSTICA POR ULTRASONIDO.”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. YOSIMAR MENDEZ ANDRADE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA**

**ASESOR:
DRA. HILDA ISABEL HUERTA LEZAMA**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
555 2020**

CIUDAD DE MÉXICO, 2022.



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



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. ANDRES DAMIAN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINES
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. ALDO FABRIZIO SANTINI SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR

DRA. HILDA I. HUERTA LEZAMA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

ANTECEDENTES. La esteatosis hepática es la enfermedad donde se deposita grasa en forma de triglicéridos en las células funcionales del hígado (hepatocitos), alterando su morfología y función, llegando a la fibrosis y posterior cirrosis. Esta enfermedad se está reconociendo rápidamente en todo el mundo y se relaciona directamente con el aumento de la prevalencia de obesidad, lo cual se refleja en el aumento de personas en las listas de espera para trasplante hepático con esta indicación.

Los métodos de imagen permiten visualizar el hígado en toda su extensión, valorando su forma, tamaño y textura, dando información importante de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos. En el caso particular de la esteatosis hepática valorada por ultrasonido, se compara de manera directa la ecotextura del parénquima hepático vs el del parénquima renal, siendo estos isoecoicos en condiciones normales; al alterarse esta relación se puede diagnosticar la esteatosis hepática teniendo de esta misma varios grados de afección (leve, moderada, severa).

OBJETIVO. Realizar correlación ecográfica-paraclínica (laboratoriales), de pacientes diagnosticados con esteatosis hepática por ultrasonido en nuestro servicio de radiología y buscar intencionadamente en sistema RIS de nuestro instituto, sus enzimas hepáticas para observar si hay correlación.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio descriptivo transversal, mediante una búsqueda retrospectiva en el sistema RIS y PACS del HRLALM de ultrasonidos de hígado y vías biliares con diagnóstico de "esteatosis hepática". Identificando 100 pacientes entre los 20 y 80 años, en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2018 al 01 de Diciembre del 2020, para posteriormente revisar el sistema RIS, para revisar los estudios de laboratorios de los pacientes, haciendo especial énfasis en las enzimas hepáticas, para observar si hay alteraciones (llámese a la elevación de las mismas 2 veces arriba de su valor normal, estipulado en por el laboratorio de nuestra unidad hospitalaria).

RESULTADOS. Se identificaron en el periodo mencionado, 100 pacientes. 35 hombres (35%) y 65 mujeres (65%), en el rango de 20 a 80 años de edad, observado que 75 pacientes presentaban esteatosis hepática leve (75%), 20 pacientes esteatosis hepática moderada (20%) y 5 pacientes esteatosis hepática severa (5%); de los cuales solo 5 pacientes mostraron elevación de las enzimas hepáticas 2 veces por arriba de su límite normal; 3 pacientes con esteatosis leve, 1 con esteatosis moderada y 1 con esteatosis severa.

CONCLUSIONES. La asociación entre esteatosis hepática diagnosticada por ultrasonido y alteración en su función (medida cuantitativamente por el valor de las enzimas), no muestra una correlación estadísticamente significativa.

ABSTRACT

BACKGROUND. Hepatic steatosis is the disease where fat is deposited in the form of triglycerides in the functional cells of the liver (hepatocytes), altering their morphology and function, leading to fibrosis and subsequent cirrhosis. This disease is being recognized rapidly throughout the world and is directly related to the increase in the prevalence of obesity, which is reflected in the increase in people on the waiting lists for liver transplantation with this indication.

Imaging methods allow the liver to be visualized in its entirety, assessing its shape, size and texture, providing important information on the physiological and pathophysiological processes. In the particular case of hepatic steatosis assessed by ultrasound, the echotexture of the hepatic parenchyma is directly compared to that of the renal parenchyma, these being isoechoic under normal conditions; When this relationship is altered, hepatic steatosis can be diagnosed having various degrees of affection (mild, moderate, severe).

OBJECTIVE. Perform ultrasound-paraclinical (laboratory) correlation of patients diagnosed with hepatic steatosis by ultrasound in our radiology service and intentionally search the RIS system of our institute for their liver enzymes to see if there is a correlation.

MATERIAL AND METHODS. Cross-sectional descriptive study, through a retrospective search in the RIS and PACS system of the HRLALM of liver and biliary tract ultrasounds with a diagnosis of "hepatic steatosis". Identifying 100 patients between the ages of 20 and 80, in the period from January 1, 2018 to December 1, 2020, to later review the RIS system, to review the laboratory studies of patients, with special emphasis on enzymes hepatic, to observe if there are alterations (call the elevation of the same 2 times above its normal value, stipulated by the laboratory of our hospital unit).

RESULTS. Cross-sectional descriptive study, through a retrospective search in the RIS and PACS system of the HRLALM of ultrasounds of the liver and biliary tract with a diagnosis of "hepatic steatosis". Identifying 100 patients between the ages of 20 and 80, in the period from January 1, 2018 to December 1, 2020, to later review the RIS system, to review the laboratory studies of patients, with special emphasis on enzymes hepatic, to observe if there are alterations (call the elevation of the same 2 times above its normal value, stipulated by the laboratory of our hospital unit).

CONCLUSIONS. The association between hepatic steatosis diagnosed by ultrasound and alteration in its function (measured quantitatively by the value of the enzymes), does not show a statistically significant correlation.

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a:

A mi orgullo, apoyo, guías incondicionales, mis padres, en primera por darme la vida y permitirme vivir todas las etapas de esta sin ninguna austeridad; en segunda por apoyarme incondicionalmente y confiar en mi capacidad para terminar exitosamente este ciclo.

Mis hermanos que con su apoyo y consejos me permitieron seguir adelante, a pesar de todas la adversidades y dificultades.

A mi novia, Quetzalli Álvarez Castillo, mi amiga, confidente, mi persona, quien no permitió que me rindiera en los momentos más oscuros de la residencia.

A todos mis amigos y colegas médicos y no médicos que en algún momento se cruzaron en mi camino y aportaron a mi formación como médico especialista.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” y al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) por darme el material humano y académico para formarme en tiempo y forma como médico especialista.

A mis profesores, maestros y mentores, que a lo largo de estos años me han mostrado el camino a seguir, brindando un excelente servicio al derecho habiente, mezclando el trato respetuoso y humano junto al conocimiento sistematizado y actualizado a lo largo de mi carrera.

Mi familia, que con su apoyo y comprensión me permitieron salir adelante en más de una ocasión, permitiéndome dar más del 100%, a pesar del cansancio mental y físico.

A mis amigos residentes, adscritos y personal no médico que me permitieron adquirir conocimientos sociales, administrativos, emocionales y médicos, que forman parte de mi persona, en pro de una mejor atención a los pacientes.

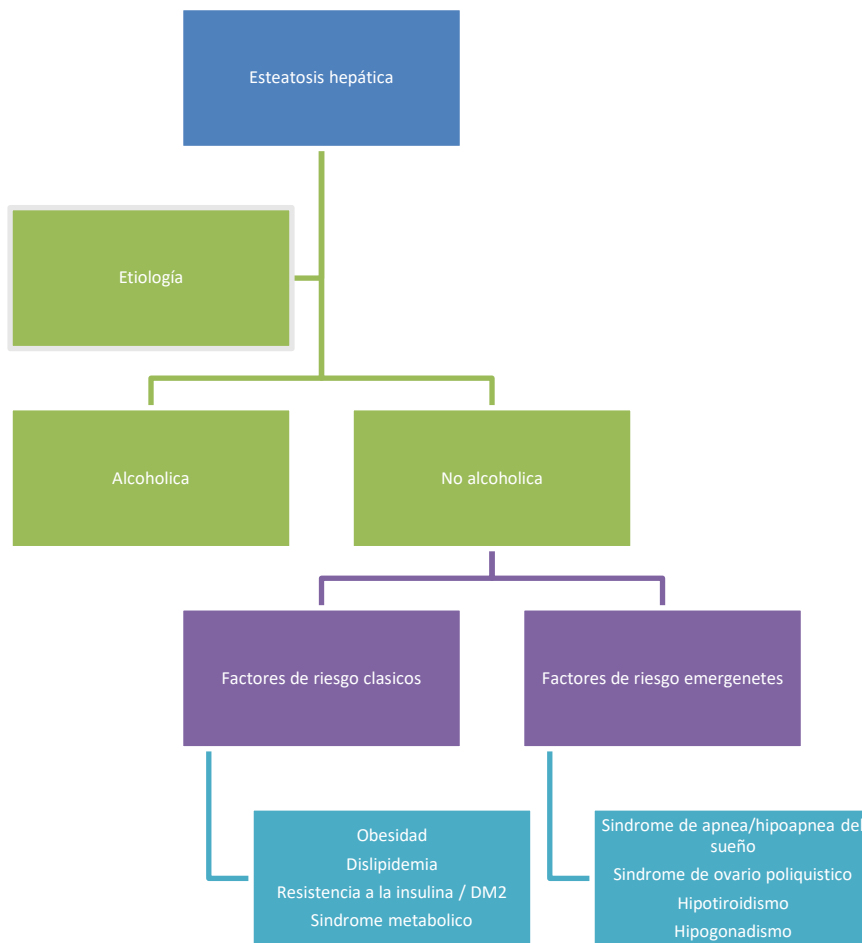
INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEORICO	9
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	28

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática grasa, se divide según su etiología en alcohólica y no alcohólica (EHGNA), siendo esta última la más prevalente (cuadro 1). La clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud en su décima edición (CIE-10), le da el código K 76.0 Hígado Graso. Es una de las enfermedades hepáticas más comunes en el mundo y la principal en los países occidentales (Méndez N, 2010). En comparación con décadas pasadas, la prevalencia de la EHGNA se incrementó de 2.8% a 46% asociada a la epidemia de obesidad y diabetes mellitus mundial. Asimismo, en el 2008 representó al 75% de todas las enfermedades hepáticas crónicas. La prevalencia del hígado graso no alcohólico (HGNA) en autopsias, fue de 36% en pacientes no obesos comparado con 72% de obesos, en esta misma cohorte, se encontró una prevalencia de esteatohepatitis no Alcohólica de 2.7% para no obesos y 18.5% para pacientes obesos. Asimismo, en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se reportó una prevalencia de HGNA de 91% y 37% para esteatohepatitis (Corrado R, 2014). Es importante hacer notar la progresión asintomática de esta enfermedad, ya que aproximadamente 5% de los pacientes que mostraron evidencia de HGNA fueron diagnosticados con esteatohepatitis no alcohólica avanzada la cual se asocia a mortalidad por cirrosis (Miyake T, 2013).

ETIOLOGÍA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (CUADRO 1)



Modificado de Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehk AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55(6):2005-23.© 2012

MARCO TEORICO

La EHDG se ha establecido como la primera causa de hepatopatía en el mundo occidental, con una prevalencia global en torno al 25% en la población general. La prevalencia varía según las diferentes regiones del mundo, y es mayor en Sudamérica y en el sur respecto al norte de Europa; se observan además diferencias raciales, y es más frecuente entre los blancos de origen hispano. Todos los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países coinciden en que existe un aumento significativo de la prevalencia en los últimos 20 años. Existen pocos estudios sobre la incidencia de la EHDG. En Japón, se han publicado tasas de incidencia de 31 a 86 nuevos casos por 1.000 personas/año. En Europa, el Reino Unido ha registrado incidencias de 29 casos por 1.000 personas/año, e Italia, de 19 por 1.000 personas/año. Aunque menor, la prevalencia de la EHDG en los pacientes no obesos no es despreciable y se estima que es del 7% en EE. UU., posiblemente asociada a polimorfismos genéticos. Del total de pacientes con EHDG, un 10-20% presentan una lesión compatible con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y un 2% con cirrosis, lo que representa una prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) del 3-5% a nivel global. Por otro lado, la indicación de trasplante hepático asociado a EHDG se ha triplicado en la última década en EE. UU., y se estima que en 2020 será la primera causa de trasplante en ese país.

Los resultados de los estudios de prevalencia e incidencia de la progresión de la enfermedad de HGNA a esteatohepatitis no alcohólica varía substancialmente debido a las diferentes definiciones, distintas poblaciones estudiadas y a los métodos diagnósticos empleados. En población general, la progresión de HGNA a esteatohepatitis no alcohólica fue de un 10-20% y de HGNA a cirrosis de 0 a 4% en un periodo de 10 a 20 años. Por otro lado, la progresión de esteatohepatitis no alcohólica a cirrosis fue del 3 a 15% en el curso de 10 a 20 años y de insuficiencia hepática con cirrosis fue de 38-45% después de 7-10 años y de cirrosis a hepatocarcinoma es de un 2-5% por año. (LaBrecque D, 2012).

Igualmente, dentro de la trascendencia del HGNA, se le conoce como la manifestación hepática del síndrome Metabólico, además de la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad central e hipertensión arterial sistémica (Méndez N, 2010). Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes con HGNA no padecen síndrome metabólico siendo este subgrupo de pacientes más jóvenes, con menor índice de masa corporal y predominio en el sexo masculino (Bernal R, 2011). Aunque la morbilidad y mortalidad por causa hepática están aumentadas en pacientes con EHGNA, la correlación es mayor en asociación con patología cardiovascular. Las causas de mortalidad en pacientes cirróticos con EHGNA son insuficiencia hepática, sepsis, hemorragia varicosa, hepatocarcinoma y enfermedad cardiovascular (LaBrecque D, 2012).

Los estudios internacionales han observado un índice bajo de descompensación y mortalidad en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica comparados con pacientes con Hepatitis C crónica, sin embargo, la supervivencia en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis permanece sin diferencias entre ambas entidades con un 81.5% a 10 años (Chalasani N, 2012). Por otro lado, la esteatohepatitis no alcohólica por su relación con el hepatocarcinoma actualmente es la tercera indicación más común para trasplante hepático (Yilmaz Y, 2014).

Según la Organización para Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), México es el país con el mayor nivel de obesidad en el mundo y tomando en cuenta que la obesidad es considerada uno de los principales factores de riesgo para EHDG, nos enfrentamos ante una entidad frecuente pero poco diagnosticada, es por ello que el desarrollo de la presente guía pretende reflejar mejores abordajes diagnósticos, enfoques terapéuticos y aspectos preventivos para médicos y profesionales de la salud teniendo en cuenta los recursos disponibles a nivel nacional.

ETIOPATOGENIA

El acúmulo de grasa intrahepatocitario, en forma predominantemente de triglicéridos, es la piedra angular de la EHDG y, por lo general, tiene un curso benigno. En menos de un 25% de los casos, este depósito se va a acompañar de un grado variable de inflamación y daño hepatocelular, con el consiguiente riesgo de fibrosis y de progresión de la enfermedad hepática. Por qué unos casos progresan a formas más graves y otros permanecen estables en forma de esteatosis simple es desconocido. Clásicamente se ha aceptado la teoría del doble impacto, según la cual la enfermedad seguiría dos etapas: una inicial, con un acúmulo excesivo de triglicéridos en el hepatocito que supondría el desarrollo de la esteatosis; y, tras esto, una segunda noxa, responsable del desarrollo de inflamación y daño celular y, por lo tanto, de EHNA. De este modo, el diferente espectro de lesiones dentro de la EHDG se explica de un modo secuencial dentro de la historia natural de una única enfermedad. En la actualidad es más aceptada la teoría de impactos múltiples paralelos, en la cual se postula que la inflamación y el daño hepatocelular pueden llegar a preceder al desarrollo de esteatosis en el tiempo, respondiendo este hecho a la aparición de múltiples noxas, procedentes fundamentalmente de dos lugares: el intestino y el tejido adiposo.

FISIOPATOLOGÍA

La forma principal de almacenamiento de lípidos en el hepatocito es en forma de triglicéridos, que se sintetizan a partir de ácidos grasos libres. Sin embargo, la esteatosis hepática puede deberse también al acúmulo de otros lípidos. La acumulación de triglicéridos depende de la disponibilidad de ácidos grasos (AG) libres en el hepatocito, que proceden de tres fuentes. La primera y mayoritaria proviene de ácidos grasos plasmáticos no esterificados, que a su vez derivan de la lipólisis del tejido adiposo. Cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se sobrepasa, situación que se observa frecuentemente en la obesidad, se produce un aumento en la movilización de ácidos grasos libres hacia el torrente sanguíneo que van hacia el hígado. Esta situación se puede ver agravada en los casos de RI, pues la insulina es la encargada de inhibir la lipólisis en el adipocito. La segunda fuente de ácidos grasos libres proviene de la lipogénesis de novo intrahepatocitaria, origen del 5% de los triglicéridos hepáticos en condiciones normales. Recientemente se ha demostrado que el hiperinsulinismo provoca un aumento de lipogénesis de novo en los pacientes con EHDG, lo que supone la fuente del 25% de AG en este contexto. Por último, un 15% de los ácidos grasos proceden directamente de la dieta. Estos ácidos grasos libres van a seguir tres rutas en el hepatocito: 1) oxidación mitocondrial; 2) síntesis de triglicéridos y almacenamiento en forma de vacuolas lipídicas, y 3) acoplamiento y eliminación como VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, los mecanismos subyacentes al desarrollo de hígado graso pueden responder no sólo a un aumento en las diferentes fuentes de aporte de ácidos grasos libres en el hepatocito, sino también a una disminución en su oxidación mitocondrial o en su eliminación en forma de VLDL. A pesar de representar la forma predominante de almacenamiento de grasa, los triglicéridos han demostrado tener un efecto citoprotector, al contrario de otros lípidos, como el colesterol o los ácidos grasos libres, que al metabolizarse pueden dar lugar a especies lipotóxicas.

El tipo de dieta juega un papel importante en el desarrollo de EHDG. Las dietas hipercalóricas se asocian a hipertrofia del tejido adiposo y a la resistencia a la insulina, favoreciendo la esteatosis hepática. Por otro lado, las dietas ricas en fructosa suponen un riesgo añadido, dado que la fructosa se absorbe a nivel intestinal a través de la circulación portal y llega al hígado, donde estimula

directamente la lipogénesis de novo. Además, la fructosa inhibe la producción y secreción de adiponectina, promoviendo la resistencia a la insulina. Por último, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados estimulan la obesidad y la esteatosis hepática, mientras que las que presentan ácidos grasos poliinsaturados promueven la sensibilización a la insulina.

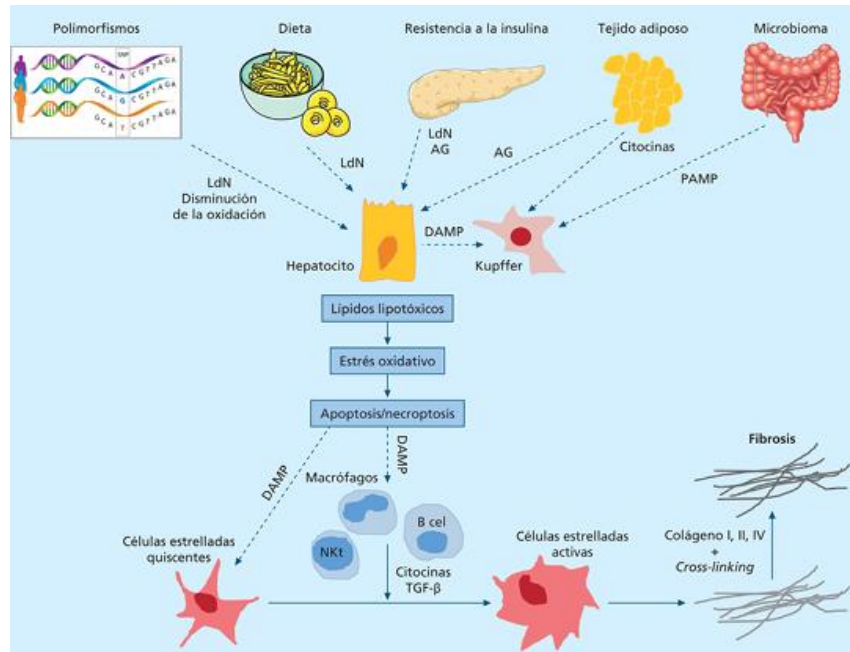
La microbiota intestinal desempeña un papel clave tanto en la obesidad como en el síndrome metabólico. Sus interacciones con el sistema inmune a nivel intestinal son claves en el metabolismo energético, en el almacenamiento de grasa y en los fenómenos de inflamación sistémica asociados a la obesidad que conllevan el desarrollo de RI. Así, se ha comprobado cómo cambios en la composición habitual del microbioma intestinal, conocidos como disbiosis, se relacionan con el desarrollo de EHNA. La disbiosis modifica la absorción de algunos nutrientes y su metabolismo y, además, aumenta la permeabilidad de la pared intestinal, favoreciendo la traslocación de diferentes componentes bacterianos. De este modo se produce una endotoxemia secundaria al aumento plasmático de lipopolisacárido (LPS) de origen endoluminal. Tanto las dietas ricas en grasa como en fructosa se han relacionado con un aumento en la concentración plasmática de LPS, que es reconocido por el sistema inmune innato a través de sus receptores de tipo toll (TLR), concretamente el TLR4. La activación de la vía de señalización dependiente de TLR4 conlleva una respuesta inflamatoria que se asocia tanto al desarrollo de RI como de EHNA.

La resistencia a la insulina RI es un elemento clave en la patogenia de la esteatosis, pero el aumento en los depósitos de grasa hepatocitaria también es capaz de promover RI, y se genera de este modo un círculo vicioso. La expansión del tejido adiposo que tiene lugar en la obesidad, fundamentalmente el visceral, se acompaña de hipoxia y estrés oxidativo, lo que se asocia a una infiltración de células inflamatorias en el tejido adiposo promoviendo un estado proinflamatorio crónico de bajo grado en este tejido. En este contexto, el tejido adiposo visceral se comporta como un órgano metabólicamente activo con actividad endocrina y paracrina que secreta citocinas proinflamatorias, característicamente IL6 y TNF α . Además, en el paciente obeso se produce una desregulación en la liberación de diferentes péptidos bioactivos conocidos como adipoquinas, que regulan la homeostasis dentro de este tejido y pueden actuar a distancia a nivel hepático. Así, existe una disminución de las adipoquinas con efecto antiinflamatorio, como la adiponectina, mientras que se produce un aumento de la secreción de leptina. La leptina desencadena una respuesta proinflamatoria y profibrogénica a través de su interacción con diferentes elementos de la inmunidad innata y adaptativa, además de ejercer un efecto anorexizante. Sin embargo, en el paciente obeso, los niveles permanentemente elevados de leptina acaban condicionando una resistencia a esta hormona a nivel del sistema nervioso central, y se pierde este efecto sobre el apetito.

La asociación entre un polimorfismo (SNP) en el gen patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3) y la EHDG se estableció mediante un genome wide association study (GWAS) realizado en más de 2.100 pacientes de diferentes etnias. Este SNP se asocia con la presencia de EHDG y su gravedad de manera independiente a la coexistencia de obesidad o síndrome metabólico. Además, se encuentra más frecuentemente representado en la población hispana, lo que explica las diferencias étnicas de prevalencia. Existen otras asociaciones genéticas relevantes que implican diferentes mecanismos patogénicos, como genes implicados con la secreción de VLDL (TM6SF2), con la resistencia a la insulina (IRS1 y ENPP1), con el estrés oxidativo (SOD2), con el ciclo celular (CDKN1A), con la fibrosis (KLF6) y con el metabolismo de ácidos grasos (DGAT2, FADS1).

La oxidación de los ácidos grasos puede producir especies reactivas de oxígeno que provocan daño celular. En condiciones normales, las células disponen de una serie de mecanismos compensadores que neutralizan el estrés oxidativo, pero en la EHDG estos mecanismos se ven saturados y aparece daño como consecuencia de la peroxidación lipídica y la activación de las vías inflamatorias que causan disfunción mitocondrial. El daño hepatocitario, junto con la presencia de lípidos tóxicos y las señales que provienen del tejido adiposo e intestinal (LPS), activa las células inflamatorias hepáticas, los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), que, a su vez, enviarán señales mediante citocinas y activarán las células estrelladas hepáticas. Las células estrelladas son los fibroblastos hepáticos encargados de la síntesis de fibras de colágeno como mecanismo de reparación ante un daño tisular. Ante la presencia de un daño celular persistente se activarán de manera crónica, sustituyendo el parénquima normal hepático por fibras de colágeno que distorsionarán de manera progresiva la

arquitectura normal del hígado hasta llegar a la cirrosis. (Esquema 1)
 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA (Esquema 1)



Esquema de los posibles mecanismos patogénicos de la enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica. AG: ácidos grasos; DAMP: patrones moleculares asociados a peligro; LdN: lipogénesis de novo; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El diagnóstico histológico de EHDG requiere la presencia de un acúmulo anómalo de triglicéridos en el hígado sin que exista un consumo de alcohol que lo justifique. Este acúmulo debe suponer al menos un 5% del parénquima hepático y se manifiesta generalmente en forma de esteatosis macrovesicular, con una o varias vesículas de grasa en el cito plasma del hepatocito que harán desplazarse al núcleo periféricamente. Aunque con menor frecuencia, la esteatosis puede presentarse ocasionalmente en forma de microvesículas dispersas por el citoplasma, lo que tiene implicaciones pronósticas, pues se asocia con un mayor grado de lesión histológica. En estadios iniciales, los hepatocitos afectados tienden a concentrarse alrededor de la vena centrolobulillar (zona 3). En estadios avanzados, la afectación suele ser panacinar. La presencia de esteatosis sin lesión hepatocelular se conoce como esteatosis simple. Por el contrario, la inflamación lobulillar o portal y la afectación hepatocitaria generalmente en forma de balonización son los hallazgos histológicos característicos de la esteatohepatitis. La degeneración balonizante es consecuencia de la lesión celular secundaria a estrés oxidativo, que conlleva rotura de los microtúbulos y la consiguiente pérdida de la estructura normal del citoesqueleto. Por este motivo, los hepatocitos aparecen agrandados, con núcleo hiper cromático y citoplasma de aspecto floculado, pálido y con bordes irregulares. Son frecuentes otros hallazgos, como la presencia de megamitocondrias, cuerpos de Mallory Denk o hepatocitos apoptóticos. La inflamación es más prominente a nivel lobulillar que portal y tiene un componente mixto, con predominio generalmente de mononucleares y agregados de células de Kupffer, los macrófagos hepáticos. Estas últimas están íntimamente implicadas en la progresión de la fibrosis. Ocasionalmente pueden aparecer también polimorfonucleares, aunque, si su

presencia es muy prominente, se debe investigar la etiología alcohólica. Hasta en casi la mitad de los casos de EHNA se aprecian depósitos de hierro de carácter leve. El patrón de distribución de la fibrosis es inicialmente perisinusoidal, localizado en la zona 3, con un patrón denominado pericelular. Cabe destacar que, a medida que la enfermedad avanza, la fibrosis perisinusoidal puede desaparecer, así como el infiltrado inflamatorio o la esteatosis, con lo que es posible encontrar pacientes con cirrosis sin esteatosis o con leve esteatosis sin signos de esteatohepatitis, lo que puede dificultar el diagnóstico. Clásicamente, estos pacientes han sido catalogados como pacientes con cirrosis criptogénica, pero actualmente se presume que pacientes con factores de síndrome metabólico de larga duración pueden corresponder a pacientes con cirrosis por EHDG. Brunt definió y graduó los criterios histológicos presentes en la EHDG y, posteriormente, Kleiner propuso un sistema de clasificación histológica de actividad mediante el cual poder establecer el diagnóstico de EHNA (tabla 2).

Criterios de puntuación y clasificación histológicas de actividad de Brunt y Kleiner (tabla 2)

Clasificación de hallazgos histológicos de Brunt	
Grado de esteatosis	Puntuación
Afecta a menos del 5% de los hepatocitos	0
Entre el 5% y el 33%	1
Entre el 33% y el 66%	2
Superior al 66% de los hepatocitos	3
Grado de inflamación lobular	
Ningún foco	0
< 2 focos por campo × 200	1
2-4 focos por campo × 200	2
> 4 focos por campo × 200	3
Grado de balonización hepatocitaria	
Ninguna	0
Pocos hepatocitos balonizados	1
Balonización prominente	2
Índice de actividad de EHDG de Kleiner	
0-2 puntos	Descartar el diagnóstico de EHNA
3-4 puntos	Diagnóstico posible o <i>borderline</i>
5-8 puntos	Diagnóstico definitivo
<small>Tomado de Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41(6):1313-21. © 2005 AASLD.</small>	

DIAGNOSTICO

Para poder establecer el diagnóstico inicial de esteatosis hepática se deben cumplir los siguientes criterios: 1) demostración histológica o mediante prueba de imagen de la presencia de un acúmulo de grasa en el tejido hepático; 2) En el caso de EHNA, descartar un consumo de alcohol significativo (superior a 30 g de alcohol diarios en los varones o 20 g en el caso de las mujeres); 3) exclusión de otras causas de hepatopatía crónica concomitantes.

Frecuentemente, los pacientes con esteatosis presentan unas pruebas de función hepáticas normales o mínimamente alteradas, con predominio de la elevación de la GPT/ALT (alanino aminotransferasa) frente a la TGO/AST (transaminasa glutámico oxalacética). De observarse un predominio de la AST frente a la ALT, deberá descartarse la etiología

alcohólica. En casos de enfermedad más avanzada (cirrosis) nos podemos encontrar con transaminasas normales y con inversión del cociente ALT/AST. Otro hallazgo analítico frecuente es la elevación de los niveles plasmáticos de ferritina, que no traduce necesariamente un aumento en los depósitos hepáticos de hierro. Se deberá excluir esta posibilidad mediante biopsia hepática cuando la ferritina esté persistente y significativamente elevada en el tiempo, y se acompañe de un incremento del índice de saturación de la transferrina, especialmente en el contexto de una mutación C282Y en homocigosis o heterocigosis en el gen HFE. Se deberá actuar de manera similar ante la presencia de títulos séricos elevados de autoanticuerpos. Su presencia es frecuente dentro de la EHDG y se considera un epi fenómeno. Dado que disponemos de tratamiento para la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (una forma de esteatohepatitis particularmente grave), no se debe olvidar esta entidad en pacientes con esteatosis de predominio microvesicular, especialmente si presentan una dislipemia aterogénica. El diagnóstico se realizará a través de la medición de la actividad de la lipasa ácida. El cribado asintomático en busca de EHDG en la población general no está recomendado sistemáticamente, pero empiezan a aparecer datos que avalan su potencial costeefectividad dentro de los grupos de riesgo. Cuando el diagnóstico de esteatosis se realiza de forma casual, si no existe sintomatología ni alteración en las pruebas de función hepática, lo aconsejable es valorar la posible coexistencia de un síndrome metabólico y excluir otras causas de esteatosis, como el alcohol o los fármacos esteatogénicos. Cuando el diagnóstico casual se dé en pacientes con síntomas o hallazgos analíticos atribuibles a hepatopatía crónica, el abordaje será el mismo que en los que presentan sospecha diagnóstica previa.

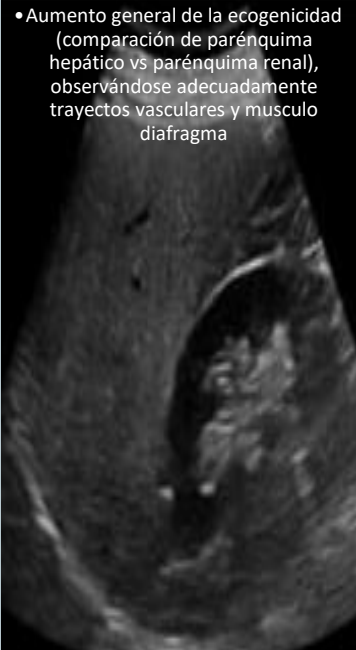
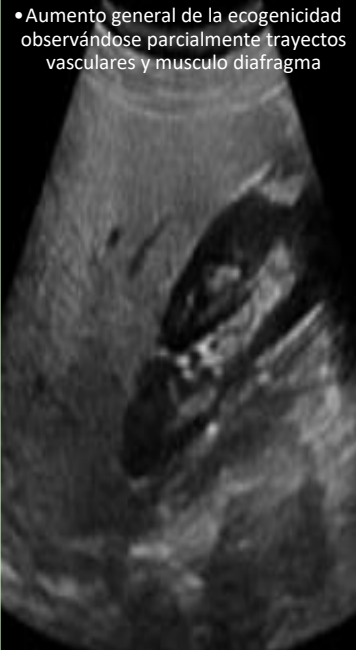
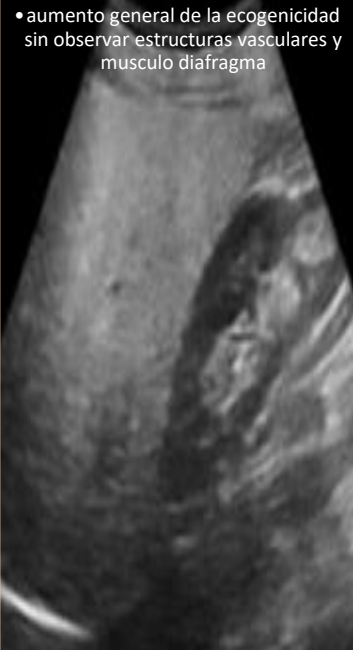
METODOS NO INVASIVOS (IMAGEN)

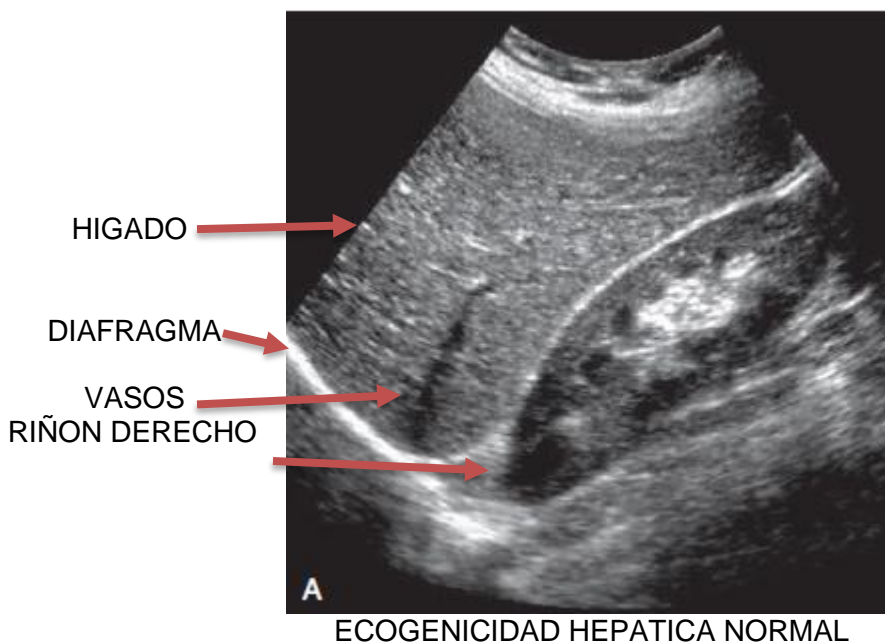
Es importante diferenciar una esteatosis simple de la EHNA, así como identificar los pacientes con fibrosis significativa, pues son los que tienen mayor riesgo de progresar hacia cirrosis, fallo hepático y hepatocarcinoma. Aunque el método de elección para evaluar el grado de lesión histológica sigue siendo la biopsia hepática, la alta prevalencia en la población general de EHDG y las limitaciones, costes y riesgos que conllevan su realización desaconsejan su utilización de forma sistemática. Por este motivo, se han desarrollado métodos no invasivos de diagnóstico tanto de esteatosis como de EHNA y de fibrosis. En la práctica habitual, la ecografía es la técnica inicial de cribado de esteatosis. Su amplia disponibilidad, bajo coste y sencillez la hacen la técnica ideal como primera aproximación en el diagnóstico. La esteatosis aumenta la ecogenicidad del hígado, que aparece brillante en comparación con la corteza renal y el bazo. La sensibilidad de esta técnica oscila entre el 60% y el 94%, y la especificidad es del 84%-95%. Además, la ecografía abdominal permite evaluar otros datos, como la presencia de esplenomegalia, el calibre de la vena porta, la presencia de ascitis o la circulación colateral. De acuerdo a la ecogenicidad se le asignan grados, siendo estos el leve: aumento general de la ecogenicidad (comparación de parénquima hepático vs parénquima renal), observándose adecuadamente trayectos vasculares y musculo diafragma; moderada: aumento general de la ecogenicidad observándose parcialmente trayectos vasculares y musculo diafragma; severa: aumento general de la ecogenicidad sin observar estructuras vasculares y musculo diafragma (tabla 3).

Recientemente se ha desarrollado un nuevo parámetro de graduación de la esteatosis conocido como CAP (del inglés controlled attenuation parameter). El CAP mide el grado de atenuación de ultrasonidos que genera la grasa mediante una técnica basada en el control

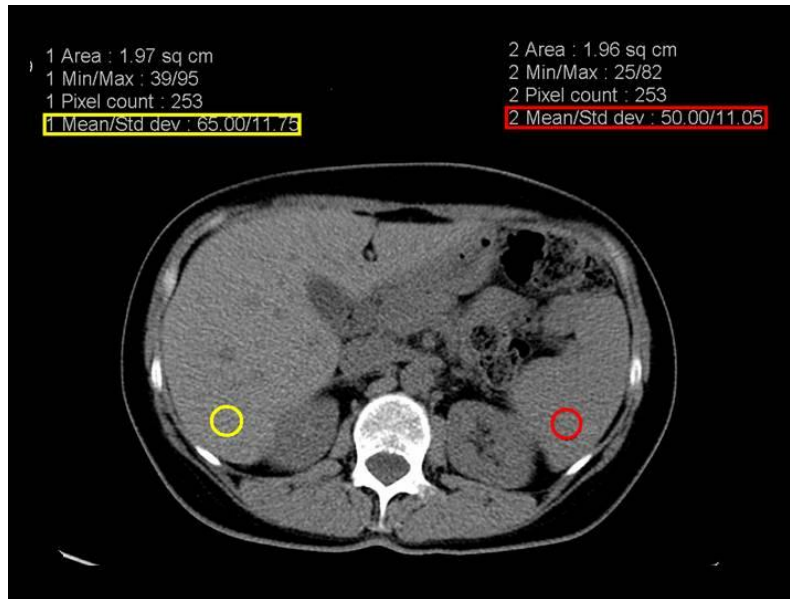
de la vibración en la elastografía de transición. Por último, se han desarrollado varios test serológicos basados en biomarcadores para el diagnóstico de esteatosis. De entre ellos, el FLI (del inglés fatty liver index) es el más validado. Actualmente no se dispone de ninguna prueba de imagen en la clínica capaz de diferenciar la esteatosis simple de la EHNA. Respecto a los métodos serológicos, la determinación de citoqueratina 18, marcador de apoptosis, es la más validada, aunque su rendimiento diagnóstico es modesto.

GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA POR ULTRASONIDO (tabla 3)

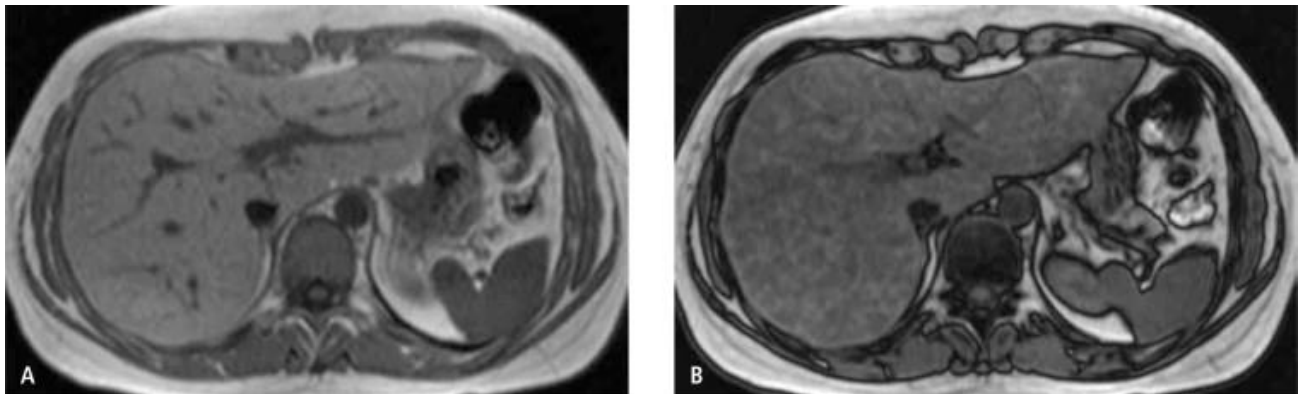
Leve	Moderado	Severa
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento general de la ecogenicidad (comparación de parénquima hepático vs parénquima renal), observándose adecuadamente trayectos vasculares y musculo diafragma 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento general de la ecogenicidad observándose parcialmente trayectos vasculares y musculo diafragma 	<ul style="list-style-type: none"> • aumento general de la ecogenicidad sin observar estructuras vasculares y musculo diafragma 



La esteatosis puede ser diagnosticada también mediante TC (tomografía computada), aunque su coste y la exposición a radiación hacen su uso desaconsejable, se observa una disminución de los valores de atenuación y podemos utilizar dos métodos para cuantificar, uno con la medición sólo en hígado de los valores de atenuación con las áreas de interés y otro empleando ratio entre la atenuación del bazo y el hígado. La atenuación del hígado normal es aproximadamente 50-57 UH y 8-10 UH superior a la del bazo.



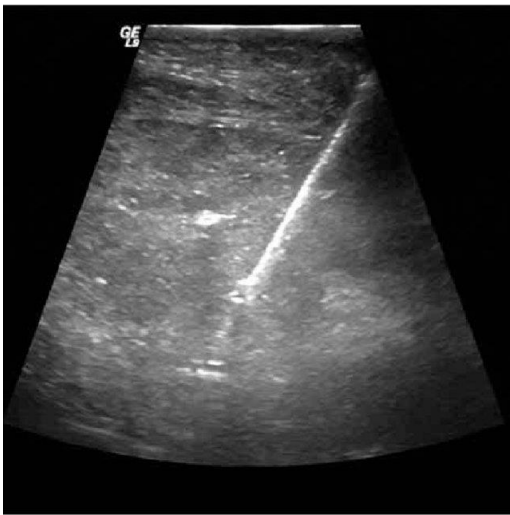
Está en desarrollo un software que facilite el diagnóstico de la esteatosis por RM convencional. La resonancia magnética espectroscópica permite diagnosticar y cuantificar los depósitos de triglicéridos, incluso en cantidades bajas, lo que la convierte en la técnica más sensible en el diagnóstico de esteatosis. Su empleo en la clínica está limitado por su coste y duración. La EH se detecta por un aumento de la señal en las secuencias convencionales ponderadas en T1 y la cuantificación es posible con técnicas específicas de desplazamiento químico y la imagen con supresión de la grasa. También puede utilizarse la técnica de espectroscopía que ha demostrado buena correlación histológica.



Desplazamiento químico: Imagen A. adquisición axial en T1 que muestra parenquima de intensidad de señal hiperintensa con respecto al bazo. Imagen B en "fuera de fase", que muestra áreas focales de caída de señal, en relación a esteatosis hepática segmentaria

METODOS INVASIVOS

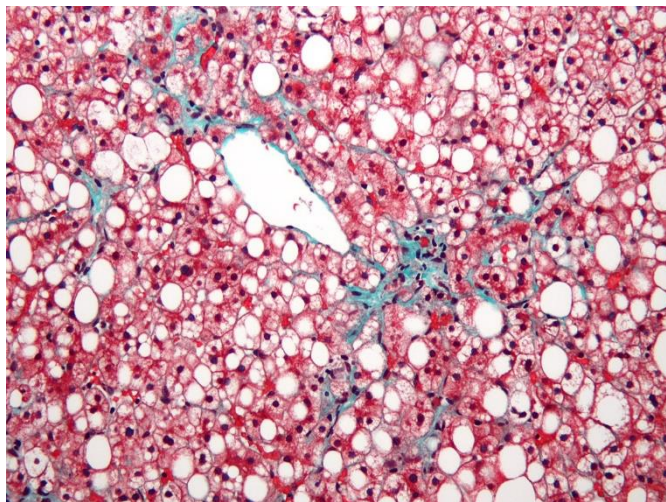
La biopsia hepática sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico de la EHNA, debido a las limitaciones de las técnicas no invasivas para discriminar entre esteatosis simple y EHNA. No obstante, presenta limitaciones debidas a fallos en el muestreo, variabilidad interobservador, costes y morbilidad. A pesar de esto, se debe indicar su realización en tres escenarios: a) sospecha de enfermedad hepática avanzada; b) imposibilidad para descartar la presencia de otras entidades concomitantes con rasgos comunes con la EHDG (sobrecarga férrica de hierro o positividad de autoanticuerpos), y c) elevación persistente de los niveles de transaminasas en los pacientes con pruebas de imagen no concluyentes para esteatosis. Se puede realizar con cualquier método de imagen que permite la adecuada visualización del parenquima hepático (ultrasonido, tomografía, resonancia), individualizando cada caso según el riesgo/beneficio y la disponibilidad de los equipos.



BIOPSIA HEPATICA POR USG



BIOPSIA HEPATICA POR TAC



Fotografía microscópica mostrando un hígado graso (esteatosis macrovesicular), como se ve en una esteatohepatitis no alcohólica. Tinción tricrómica.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Como se observa en el marco teórico, la prevalencia e incidencia de la esteatosis hepática (alcohólica y no alcohólica) va en incremento de igual manera a las diferentes modalidades de diagnóstico invasivas y no invasivas. Por tal motivo ¿habrá alteraciones paraclínicas que se asocien a pacientes diagnosticados con esteatosis hepática en sus distintos grados mediante el uso de ultrasonido?

JUSTIFICACIÓN

Mediante este estudio se espera realizar una correlación de hallazgos ecográficos y paraclínicos de los pacientes con esteatosis hepática. Al ser un diagnóstico frecuente con alta tasa de prevalencia e incidencia en la actualidad, se requiere información valiosa que nos permita valorar la correlación de los hallazgos anatómicos-morfológicos observados en este método de estudio (barato que se encuentra ampliamente disponible en todos los niveles de salud), y funcional, valorados por los estudios de función hepática.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Realizar correlación radiológica / paraclínica en pacientes con diagnóstico de “esteatosis hepática” en sus distintos grados, mediante ultrasonido en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Proponer un protocolo diagnóstico ultrasonográfico de esteatosis hepática en sus distintos grados.
- Comparar los hallazgos ultrasonográficos con los paraclínicos (pruebas de función hepática)
- Demostrar objetivamente mediante estadística si existe alguna correlación radiológica-paraclínica, en los pacientes de nuestra unidad.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva en el sistema RIS y PACS del HRLALM de ultrasonidos de hígado y vías biliares con diagnóstico de “esteatosis hepática”, en sus distintos grados, en pacientes masculinos y femeninos entre 20 y 80 años de edad. en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2018 al 01 de Diciembre del 2020, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

Posteriormente se ingresó el sistema RIS de laboratorios de la unidad a revisar y recabar los estudios de laboratorios de los pacientes seleccionados, haciendo énfasis en las pruebas de función hepática, para observar si hay alteraciones (llámese a la elevación de las mismas 2 veces arriba de su valor normal, tomando como referencia los parámetros otorgados por el laboratorio de nuestra unidad hospitalaria).

CRITERIOS DE SELECCION

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

Especificación del elemento típico del que se obtendrá la información sobre cada una de las variables que se están estudiando y sus características.

Esteatosis hepática: Depósito de células grasas en los hepatocitos.

Esteatosis hepática leve (ultrasonido): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en comparación del parénquima renal, que permite la adecuada visualización del diafragma y las estructuras vasculares.

Esteatosis hepática moderada (ultrasonido): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en comparación del parénquima renal, que permite la visualización parcial del diafragma y las estructuras vasculares.

Esteatosis hepática grave (ultrasonido): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en comparación del parénquima renal, que no permite la visualización del diafragma y las estructuras vasculares.

Son las variables radiopatológicas, que son nuestro objetivo para correlacionar con las enzimas hepáticas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes masculinos y femeninos de nuestra unidad de entre 20 y 80 años edad que cuente con el diagnóstico de "esteatosis hepática" en sus distintos grados por ultrasonido y pruebas de función hepática, con una diferencia de tiempo no mayor a 3 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cuenten con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido.

Pacientes que cuenten con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido pero que no cuenten con pruebas de función hepática.

Pacientes que cuenten con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido y con pruebas de función hepática con antigüedad mayor a 3 meses.

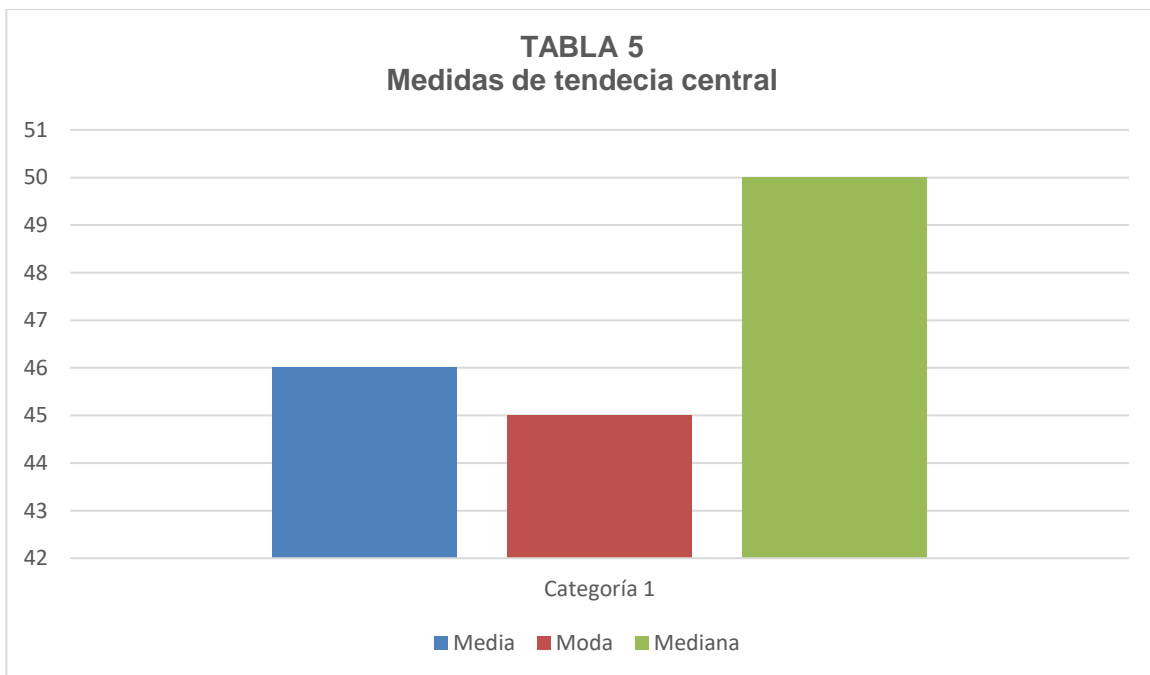
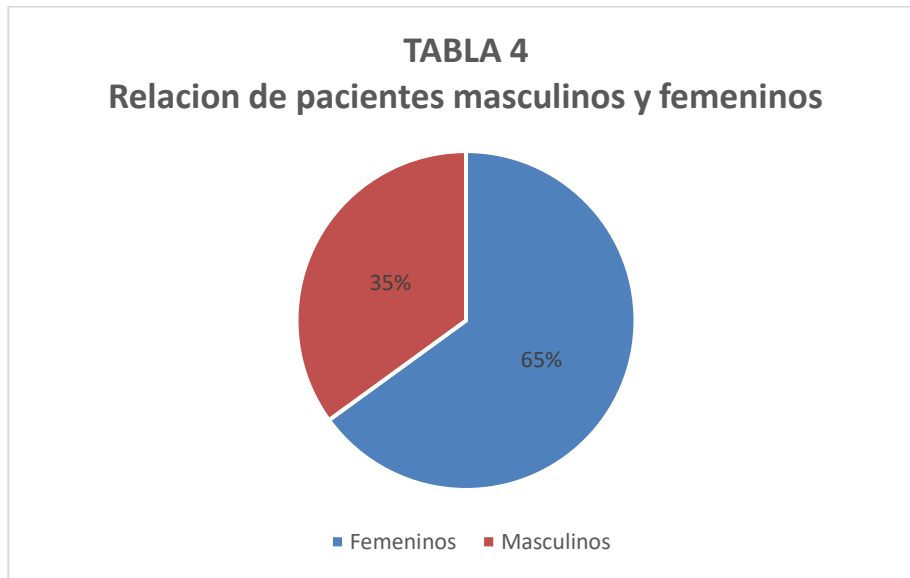
Pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática por ultrasonido en rangos de edad mayores o menores a los ya establecidos.

Pacientes con diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática con causa primaria que explique la elevación de enzimas hepáticas.

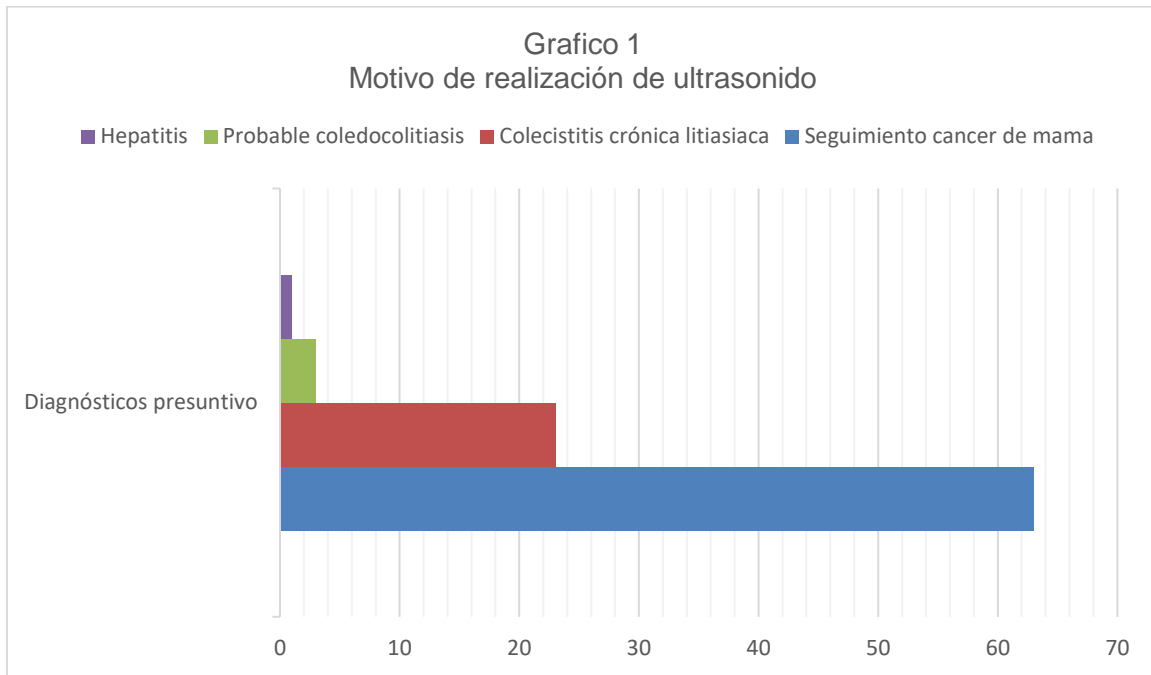
En enero de 2020 mientras se encontraba en proceso el presente estudio, el agente etiológico responsable de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, fue identificado como un nuevo betacoronavirus (2019-nCoV), distinto del SARS-CoV y MERS-CoV desencadenando un brote diseminado de enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), con su posterior introducción del virus en la Región de las Américas y particularmente en México, por lo cual el gobierno implementó políticas de salud pública entre las cuales se incluyen las medidas no farmacéuticas de protección personal, medidas ambientales, medidas de distanciamiento social y medidas relacionadas con los desplazamientos. Por tal motivo se retrasó la obtención de datos hasta la presente fecha.

RESULTADOS

Una vez establecido el protocolo de obtención de datos, se conjuntó el total de 100 pacientes, 65 de ellas pacientes femeninos y 35 masculinos (tabla 4), con una media de edad de 46, mediana 50 y moda de 45 (tabla 5).

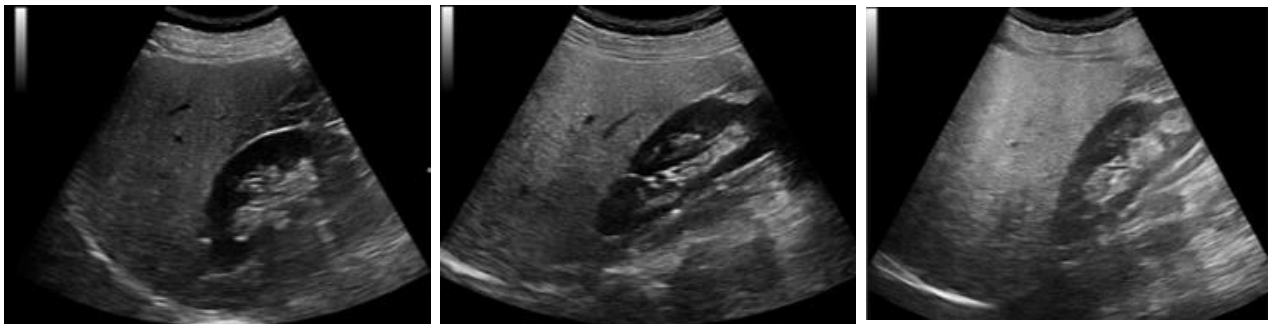


Los principales diagnósticos por los cuales acudieron los pacientes a la realización del ultrasonido fueron de mayor a menor porcentaje: 63% seguimiento de cáncer de mama, 23% colecistitis crónica litiásica, 10% esteatosis hepática, 3% probable coledocolitiasis, 1% hepatitis (grafico 1).



Se observaron 75 pacientes esteatosis hepática leve (75%), 20 pacientes esteatosis hepática moderada (20%) y 5 pacientes esteatosis hepática severa (5%).

GRADOS DE ESTEATOSIS HEPATICA (PORCENTAJE)



75%

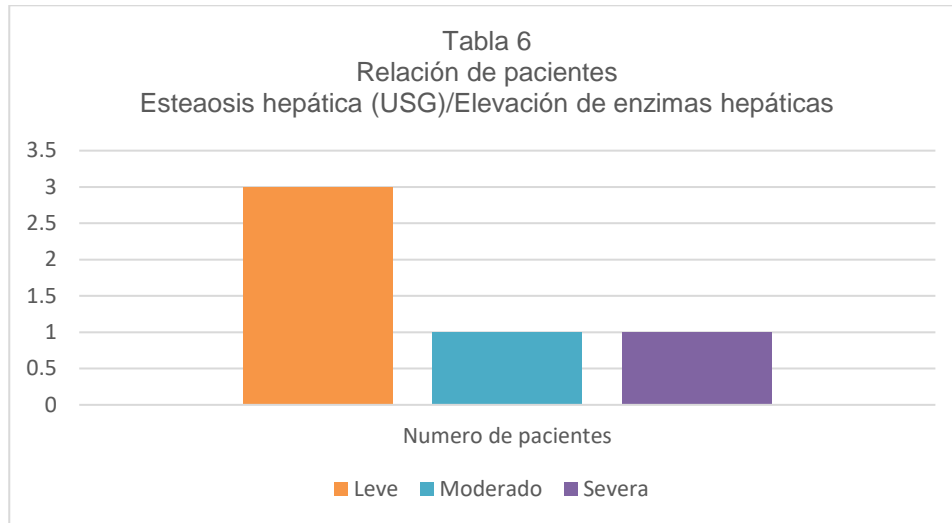
20%

5%

Se continuo con la búsqueda en sistema de los estudios de laboratorio enfocado en las pruebas de funcionamiento hepático, de las cuales se toma como referencia la ALT, AST, GGT y bilirrubinas (totales, directa o indirecta), teniendo como valores de referencia los siguientes:

PARAMETRO	VALORES DE REFERENCIA
ALT	4-41 U/L
AST	4-37 U/L
GGT	8-61 U/L
BILIRRUBINA TOTAL	0.1-1.1 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA	0.01-0.3 mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.2-1.0 mg/dl

Se encontraron solo 5 pacientes con elevación de las enzimas hepáticas (ya mencionadas), dos veces por arriba de sus valores de referencia, dadas por nuestro laboratorio, de los cuales 3 fueron de pacientes con esteatosis leve, 1 con esteatosis moderada y 1 con esteatosis severa. De los 5 pacientes ya mencionados 4 fueron pacientes femeninos y 1 masculino, con diagnósticos de cáncer de mama en seguimiento (4) y colecistitis crónica litiásica (1). Tabla 6.



Observando la elevación predominantemente de la ALT (60%), lo que equivale a 3 pacientes (2 con esteatosis leve y uno con esteatosis moderada); AST (20%), lo que equivale a 1 paciente con esteatosis leve; bilirrubina total (20%) a expensas de bilirrubina directa, lo que equivale a 1 paciente con esteatosis severa. GGT y Bilirrubina indirecta se mantuvieron dentro de sus rangos normales. TABLA 7 y 8.

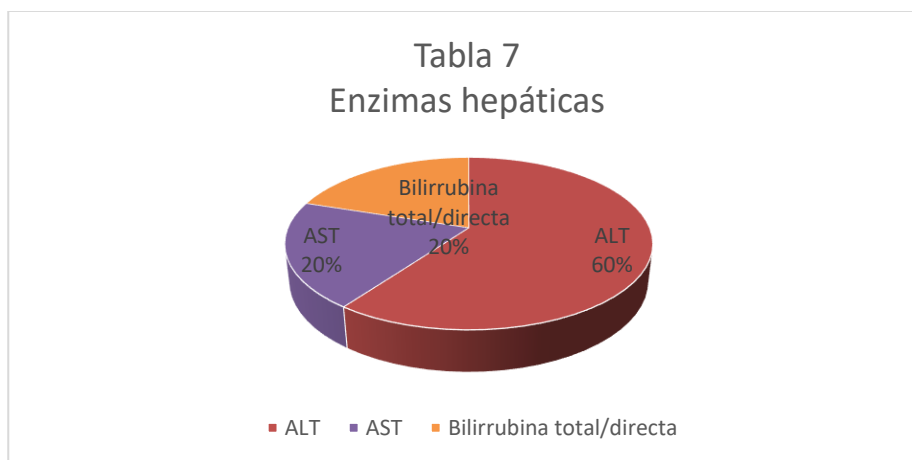


TABLA 8. RELACION DE GRADOS DE ESTEATOSIS Y ELEVACIÓN ENZIMATICA	
GRADO DE ESTEATOSIS	ELEVACIÓN ENZIMATICA
Leve	2 pacientes (AST) 1 paciente (ALT)
Moderada	1 paciente con AST
Severa	1 paciente con bilirrubina total a expensas de la directa

DISCUSIÓN

En el presente estudio transversal descriptivo, se logró recolectar la información de 100 pacientes del HRLALM del ISSSTE con diagnóstico de esteatosis hepática en cualquiera de sus grados, revisando posteriormente el sistema de resultado de laboratorios donde se encontraron solamente pacientes con afección del perfil hepático.

Tres pacientes (60%) de los ya mencionados se presentaron a control ultrasonográfico con el diagnóstico de cáncer de mama en seguimiento, 2 de ellos con esteatosis leve y uno con esteatosis moderada, observando predominantemente elevación de la enzima AST, probablemente secundario a su condición y el tratamiento con quimioterapia, que en el total de este grupo aun seguía su curso.

Un paciente femenino (20%) se presentó a control ultrasonográfico por el mismo seguimiento de cáncer de mama, sin embargo, esta ya tenía tratamiento quirúrgico y había terminado hace 3 años el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, esta paciente presente elevación de AST, sin observar o encontrar causal de esta elevación, por lo cual se podría considerar secundaria a la misma esteatosis hepática.

El ultimo paciente presentaba una esteatosis severa con elevación de la bilirrubina directa a expensas de la bilirrubina directa, asociado a hepatomegalia y colecistitis crónica litiásica no agudizada, la vía biliar intra y extrahepática no se observaba dilatada, por lo cual se incluyo en este estudio (causa primaria de elevación enzimática). Sin embargo, la elevación presentada en este paciente puede ser secundaria a un proceso de esteatohepatitis, lo cual explicaría la elevación de la bilirrubina, pero no la ausencia de otras enzimas (ALT/AST).

CONCLUSIÓN

En el grupo de 100 personas con esteatosis hepática solo se logró identificar el 5% con afección del perfil hepático, y probablemente secundario a la patología primaria o al tratamiento de la misma; y no de causa directa a la esteatosis.

Por lo tanto, los resultados encontrados concuerdan con la literatura global de la baja o nula elevación de las enzimas hepáticas cuando se asocia solo a la esteatosis hepática por si misma.

Es importante recalcar que, al ser un estudio transversal descriptivo, no hay grupo control para realizar un análisis estadístico, mediante una Chi cuadrada u Odds ratio, que podrían ser utilizados si también se hubiera contemplado pacientes sin esteatosis hepática.

Al ser una patología frecuente (esteatosis hepática) y en ascenso de prevalencia e incidencia, es de vital importancia conocer sus asociaciones y probables manifestaciones secundarias en otros métodos de estudio, por lo cual, la continuación de este protocolo o asociación a otras comorbilidades sería un aporte valioso a la comunidad, por el impacto socioeconómico que conlleva esta enfermedad

BIBLIOGRAFIA

1. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, Cave M, Chen T, McClain CJ, Lindor KD. Betaine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*. 2009; 50(6): 1818-1826.
2. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2009; 51 (2):371.
3. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, Zanolin E, Schena F, Bonora E, Moghetti P. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1287-95.
4. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emergency menace. *J Hepatol* 2012;56:1384-1391
5. Barrera F, George J. The Role of Diet and Nutritional Intervention for the Management of Patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;(18):91-112.
6. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A PlaceboControlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355(22): 2297-307.
7. Bernal R. Hígado graso no alcohólico. *Rev de Gastroenterología de México* 2011;Supl. 1(76):156-158.
8. Bhalra N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui J, Saracco G, Adams L. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: An International Collaborative Study. *Hepatology* 2011;54:1208-1216.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi KC, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-2023.
10. Charatchoenwittaya, P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1925.
11. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008; 206:480.
12. Corey K, Kaplan L. Obesity and Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2014 (18): 1-18.
13. Corrado R, Torres D, Harrison S. Review of Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med Clin N Am* 2014;98: 55-72.
14. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1236-1243.
15. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg* 2010;97:1331–1339.
16. Dorman JK, Tomlison JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 525-540.
17. Dumas ME, Kinross J, Nicholson JK. Metabolic Phenotyping and Systems Biology Approaches to Understanding Metabolic Syndrome and Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2014;146:46–62.
18. Duseja A, Chawla YK. The role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014;18:59-71.
19. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.