

La obesidad y su asociación con el desarrollo de cirrosis criptogénica y hepatocarcinoma

Javier Lizardi-Cervera,* Daniel Motola-Kuba,* Luis Guevara-González*

Resumen

La obesidad es un importante problema de salud pública en nuestro país y en todo el mundo, que se percibe como un problema asociado al estilo de vida tanto de niños como de adultos. Muchas de las complicaciones cardiovasculares, metabólicas, neoplásicas, del sueño han sido asociadas a obesidad; en la actualidad se sabe que el sobrepeso es un factor de riesgo para el desarrollo de hepatopatía crónica y que la fibrosis puede desarrollarse en pacientes obesos en los que se sabe que no tienen ningún otro factor de riesgo para enfermedad hepática. Así también ha sido asociada con el desarrollo de hepatocarcinoma.

Palabras claves: *obesidad, esteatosis hepática, cirrosis criptogénica, hepatocarcinoma.*

Introducción

La cirrosis criptogénica es una enfermedad hepática crónica terminal cuya etiología es desconocida aun después de realizar estudios clínicos, serológicos y patológicos detallados.¹ Este tipo de cirrosis no puede ser explicada secundaria a hepatitis viral crónica, abuso de alcohol, exposición a toxinas, enfermedad autoinmune, causas congénitas de enfermedad hepática crónica, obstrucción vascular posthepática o enfermedad del tracto biliar.²

Prevalencia

Se ha informado que la frecuencia de cirrosis criptogénica es de 3% a 31% de todos los casos de hepatopatía, y representa aproximadamente de 7% a 14% de todos los trasplantes hepáticos que se llevan a cabo. Interesantemente, el porcentaje de cirrosis criptogénica disminuyó al demostrar que 70% de los casos se debían a hígado graso no alcohólico.³⁻⁶

Summary

Obesity is a rapidly growing health issue in Mexico and throughout the world because it is perceived as an alarming threat directly related with lifestyle in both children and adults, although cardiovascular, metabolic, neoplastic, and sleep-disorder complications of obesity are being investigated. However, overweight is a risk factor for chronic liver disease because liver fibrosis can develop in overweight patients free of any other known causes of liver disease. Obesity has been associated with development of hepatocellular carcinoma.

Key words: *Obesity, Hepatic steatosis, Criptogenic cirrhosis, Hepatocarcinoma.*

En el año 2000 en México la cirrosis hepática fue la cuarta causa de mortalidad general, la segunda causa en personas de 35 a 55 años de edad. La cirrosis criptogénica comprendió la tercera causa de cirrosis en México.⁷ Aunque la mayoría de los estudios no han demostrado prevalencia diferente entre géneros se ha visto que existe mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres con una edad promedio de 60 años con leve aumento en los niveles de transaminasas y aproximadamente 50% de ellas se presentan con complicaciones mayores de la enfermedad como ascitis, hemorragia variceal o carcinoma hepatocelular.⁶

Etiología

La literatura ha considerado como posibles causas más comunes de cirrosis criptogénica:

- 1 Progresión latente de la esteatohepatitis no alcohólica.
- 2 Hepatitis autoinmune silente.
- 3 Virus ocultos (hepatitis x) particularmente en pacientes con antecedentes de transfusiones sanguíneas u otras exposiciones percutáneas.

* Clínica de Gastroenterología y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México DF.

Correspondencia: Dr. Javier Lizardi Cervera. Subdirección Académica. Fundación Clínica Médica Sur. Tercer piso de Hospital. Puente de Piedra No. 150 Col. Torriello Guerra. Tlalpan, CP 14050 . México DF. Correo electrónico.: jlizardi@medicasur.org.mx

- 4 Alcoholismo oculto, habitualmente excluido por historias clínicas repetidas por diferentes médicos incluyendo a familiares.⁶

Es importante mencionar algunos eventos importantes que han contribuido a la disminución en la prevalencia de cirrosis criptogénica entre los que se puede mencionar:

- 1 1977 cuando se reconoció el antígeno de superficie de hepatitis B.⁸
- 2 1989 con el descubrimiento del método de detección de la hepatitis C.⁹
- 3 1995 cuando se descubrió el virus de la hepatitis G.¹⁰
- 4 1997 con la detección del Virus TT.¹¹
- 4 1999 con la detección del SEN Virus.¹¹

La asociación entre hepatitis G y cirrosis criptogénica es muy baja, el virus de la hepatitis No-A-G 3 a es 10 veces más frecuente.¹² En cuanto al virus TT no está bien estudiada su patogénesis en el desarrollo de cirrosis criptogénica.¹³

Sin duda alguna, en la actualidad la esteatosis hepática ha sido implicada en varios estudios como una causa frecuente en el desarrollo de cirrosis criptogénica, esta entidad puede definirse actualmente como la acumulación de grasa en el hígado cuando existe un exceso de peso de 5 a 10%.¹⁴ En 1980 Ludwig y cols definen a la esteatohepatitis como una forma avanzada de esteatosis hepática, caracterizada como un síndrome clínico patológico bien reconocido que se presenta predominantemente en personas con obesidad, con predominio en el género femenino, diabetes mellitus, en los cuales no existe el antecedente de consumo y/o abuso de alcohol, pero en los que la biopsia hepática muestra cambios histopatológicos similares a los que se observan en hepatitis alcohólica.⁴

La esteatosis hepática no alcohólica afecta de 10 a 24% de la población general en varios países. Recientemente se ha reportado prevalencia promedio de 16%, considerando poblaciones con características demográficas diferentes.¹⁵ Esta prevalencia es mucho mayor en grupos de alto riesgo, alcanzando valores de entre 70%-86%, en pacientes obesos y/o diabéticos.^{16,17} En un estudio realizado en la Unidad de Diagnóstico Clínico de Médica Sur se detectó una prevalencia de esteatosis hepática de 14.3% y de síndrome metabólico de 22.8% (Figura 1).

La obesidad es uno de los elementos reconocido que juega un papel fundamental en el desarrollo de esteatosis hepática, así como en otras enfermedades del aparato digestivo y hepáticas. A pesar de que la obesidad se encuentra comúnmente asociada a esteatosis hepática no alcohólica, en diversas cohortes de pacientes obesos la prevalencia de hígado graso varía de 50 a 90%, observándose una prevalencia mayor en pacientes del género femenino.¹⁸

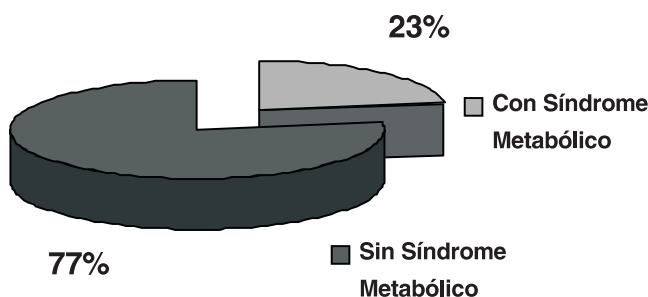


Figura 1. Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con esteatosis hepática.

La obesidad se ha convertido en una epidemia a nivel mundial, la Organización mundial de la salud (OMS) refiere que aproximadamente 150 millones de adultos tienen sobrepeso, de los cuales 15 millones morirán prematuramente debido a enfermedades causadas por la obesidad,¹⁹ en Estados Unidos se ha convertido en un problema muy serio porque aproximadamente 50% de los hombres y mujeres padecen sobrepeso (IMC \geq 25) y 20 a 25% de la población son obesas (IMC \geq 30).²⁰ En México, en uno de los últimos estudios realizados se demostró un promedio global de sobrepeso de 38% y de obesidad de 21%, la prevalencia de sobrepeso fue mayor en hombres (41.1%) que en mujeres (35.6%), mientras que la prevalencia de obesidad fue inversa, mayor en mujeres (21.5%) que en hombres (14.9%).²¹

Se han realizado estudios para demostrar la prevalencia de cirrosis en pacientes obesos de los cuales un estudio retrospectivo mostró una prevalencia de fibrosis de 30%, y 10% de cirrosis en biopsias hepáticas de pacientes con sobrepeso y obesos con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático sin evidencia de enfermedad hepática adquirida, autoinmune o genética.²² En otro estudio utilizando un análisis de biopsias hepáticas se sugiere que en pacientes obesos, la prevalencia de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis es de aproximadamente 75%, 20% y 2% respectivamente.¹⁵ La esteatosis hepática se encuentra estrechamente relacionada con obesidad que a su vez se relaciona con Diabetes mellitus tipo 2 (hiperglicemia relacionada a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina).²³ La patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica no ha sido completamente comprendida pero se sabe que depósitos de grasa en el hígado ocurren cuando el grado de lipogénesis es mayor al grado de lipólisis que puede ser resultado del transporte de ácidos grasos al hígado en mayor cantidad de lo que el hígado necesita para procesar la oxidación mitocondrial para producir energía y la síntesis de los lípidos y fosfolípidos necesarios²⁴ (Figuras 2 y 3). La infiltración grasa del hígado surge como respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos que incluyen hipoxia,

toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales, y diversas alteraciones metabólicas. Aunque el hígado graso es por si mismo una condición benigna, puede participar en la progresión de fibrosis, hacia cirrosis y la falla hepática.¹⁸

Varios estudios recientes han demostrado que la resistencia a la insulina es una parte muy importante en la patogénesis de esteatohepatitis no alcohólica porque en estos pacientes se han encontrado niveles altos de insulina aun con la ausencia de obesidad e hiperglicemia.²⁵⁻²⁷ Una vez que la esteatosis se ha desarrollado se ha observado que existen elementos que producen estrés oxidativo provocando lesión y muerte a nivel de los hepatocitos. Los principales implicados son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que es una citosina inflamatoria que activa una serie de sustancias produciendo especies de oxígeno reactivo de la mitocondria provocando lesión y muerte celular.²⁸ El segundo involucrado es el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) que es inducido por los triglicéridos almacenados causando peroxidación lipídica y estrés oxidativo.²⁴

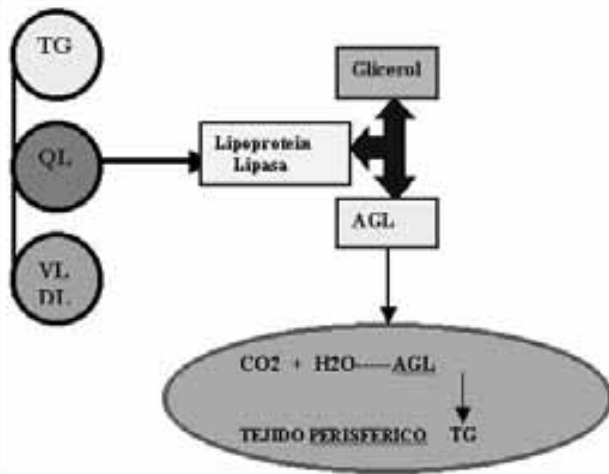


Figura 2 Consecuencias de la resistencia periférica a la insulina.

1.a: La resistencia a la acción de la Insulina a nivel del hepatocito bloquea la glucogénesis y en su lugar se incrementaría la formación de glucógeno por vías diferentes a la glucosa (Neo-glucogénesis). 1.b: La insulina normalmente mediante un proceso conocido como Lipogénesis convierte a los ácidos grasos libres (AGL) en triglicéridos (Tg) mediante: (1) la oxidación en las mitocondrias del hepatocito, (2) oxidación perisomática o (3) a través de un proceso de esterificación. Estos (Tg) son posteriormente enpaquetados en forma de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), los cuales son exportados desde aquí hacia el torrente circulatorio (9).

Un incremento en de los AGL y de Tg y bloquea la formación de éstos en Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto ocasionaría un incremento los depósitos de grasa (Triglicéridos) en el hígado, así mismo se originaría un proceso de peroxidación, que puede causar tanto la muerte celular, como estimular a las células de estrellas para que produzcan colágeno y un proceso de fibrosis – cirrosis.

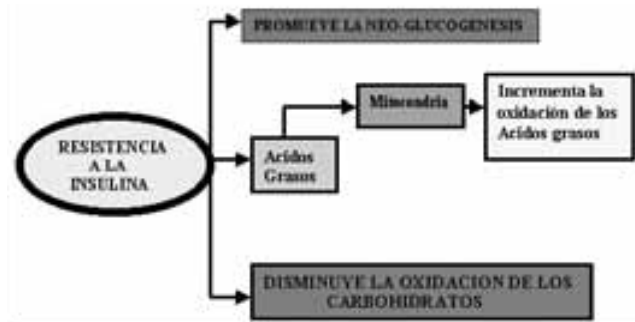


Figura 3. Consecuencias de la resistencia a la insulina en el hepatocito. Esta hipótesis se basa en el hecho que hay pacientes con Hígado Graso pero sin evidencias de Esteatohepatitis, que sin embargo tienen resistencia a la acción de la Insulina, lo cual indica que hay otros mecanismos que coparticipan en el desarrollo de la misma. Por esto se postula que los ácidos grasos libres se forman como consecuencia de la resistencia a la Insulina ó por otras vías como: el Citocromo P450, la sobrecarga de hierro, Factor de Necrosis Tumoral, etc., los cuales actuarían produciendo daño directamente sobre el hepatocito. Además éstos ácidos grasos libres originarían por si mismo también resistencia a la insulina, lo cuál agravaría más éste proceso. De ésta manera se produciría por un lado daño directo del hepatocito, así como aumento en la producción de colágeno y fibrosis.

Como ha sido señalado anteriormente la resistencia a la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo del esteatosis hepática; la patogénesis molecular de la resistencia a la insulina parece ser multifactorial, y se han identificado alteraciones moleculares involucrados en la inhibición de la acción de la insulina, éstos incluyen *Rad* (ras asociado con diabetes), que interfiere con la función esencial celular (crecimiento, diferenciación, transporte vesicular y transducción); *PC-1* (una glicoproteína de membrana que juega un papel en la resistencia a la insulina), que disminuye la actividad de la tirosinacinas estimulada por insulina, leptina, la cual induce desfosforilación del sustrato –1 del receptor de insulina; *ácidos grasos* los cuales inhiben la recaptura de glucosa periférica estimulada por insulina; *factor de necrosis tumoral alfa*, misma que produce una regulación negativa en la fosforilación del receptor de insulina sustrato –1 inducido por insulina; disminuye la expresión de la molécula transportadora de glucosa Glut4 dependiente de insulina. La resistencia a la insulina produce acumulación de grasa en el hepatocito por dos mecanismos: lipólisis e hiperinsulinismo.

La importancia clínica de los ácidos dicarboxílicos es que son potencialmente citotóxicos, y pueden ser formados por la oxidación- ω microsomal; esta vía del metabolismo de ácidos grasos está estrechamente relacionada a la beta oxidación mitocondrial y la beta oxidación peroxisomal.

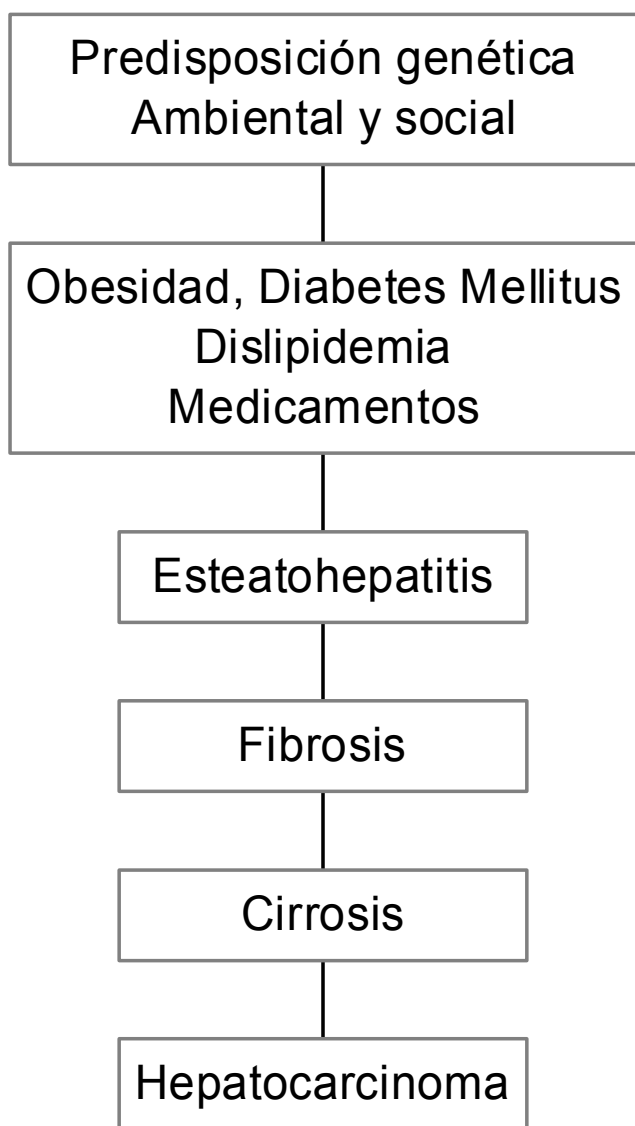


Figura 4. Historia natural : Evolución de la esteatosis hepática hasta el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma

La deficiencia de enzimas para la beta oxidación peroxisomal ha sido reconocida como una causa importante de esteatosis microvesicular y de esteatohepatitis; la deficiencia de acyl coenzima A oxidasa interrumpe la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga y de los ácidos dicarboxílicos, provocando esteatosis microvesicular y esteatohepatitis; la pérdida de estas enzimas también causan hiperactivación sostenida de PPAR-alfa (*peroxime-proliferation-activated* receptor-alfa) provocando una regulación negativa en la transcripción de PPAR-alfa genéticamente regulado. El PPAR-alfa ha sido implicado en la promoción de síntesis hepática de la proteína-2 no aclopada la cual es expresada en el hígado de los pacientes con HGNA.

El aumento de los niveles intrahepaticos de ácidos grasos provee una fuente de estrés oxidativo, el cual puede ser responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y cirrosis. Las mitocondrias son la fuente celular principal de las especies de oxígeno reactivo, el cual puede detonar esteatohepatitis y fibrosis por tres mecanismos principales: la peroxidación lipídica, la inducción de citocinas y de ligandinas Fas.

Los pacientes con esteatohepatitis tienen lesiones mitocondriales ultra estructurales entre estos la inclusión cristalina lineal en megamitocondria; los pacientes con esteatohepatitis resintetizan lentamente el ATP *in vivo* después de una carga de fructosa lo cual causa una depleción hepática aguda de ATP.

A pesar de que los síntomas de hepatopatía, pocas veces se presentan en pacientes con hígado graso quienes son obesos, tienen diabetes o hiperlipidemia, y el hígado esteatótico puede ser vulnerable a lesiones futuras cuando es expuesto a otras agresiones; esto da la idea de que la progresión de la esteatosis a una fibrosis avanzada es el resultado de dos eventos distintos, el primero que la resistencia a la insulina provoca la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos y el segundo que las especies de oxígeno reactivo mitocondriales causan una peroxidación lipídica, inducción de citocinas y de ligandinas Fas.

Historia natural

Los pacientes con esteatosis hepática o con esteatosis e inflamación no específica parecen tener un curso benigno, en contraste, 27% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tienen progresión a fibrosis en el seguimiento histopatológico y 19% adicional progresa a cirrosis cuando se les da seguimiento por 19 años⁴⁰ (Figura 4), algunos estudios recientes refieren que el HGNA puede ser la causa de la cirrosis criptogénica. Se han identificado un gran número de factores de riesgo como predictores del desarrollo de fibrosis progresiva y cirrosis^{41,42} (Cuadro I). La presencia de obesidad y/o diabetes tipo 2 son los principales predictores de fibrosis;^{41,42} la edad es también un factor de riesgo para cirrosis,^{41,42} finalmente, como en la hepatitis viral una ALT/AST >1 indica un estadio fibrotico del hígado graso no

Cuadro I. Factores asociado al desarrollo de fibrosis en pacientes con esteatosis hepática.	
Parámetro	
Edad > 45 años	
IMC > 30	
AST/ALT >1	
Diabetes Mellitus 2	

alcohólico. Un estudio reciente¹⁸ reportó que la historia natural del hígado graso no alcohólico tiene cuatro formas histológicas diferentes, este estudio prospectivo de 136 pacientes, de los cuales 98 fueron seguidos durante 10 años, separó al hígado graso no alcohólico en cuatro tipos histológicos: únicamente grasa (tipo 1), grasa + inflamación no específica (tipo 2), grasa + degeneración balonoide (tipo 3) y grasa + fibrosis (tipo 4). En este estudio, la mortalidad aumentó en pacientes con formas histológicas más severas (tipo 3 y 4); durante un periodo de 20 años, se presentó una mortalidad del 11% en los tipos 3 y 4 comparado con una frecuencia de muerte ajustada a edad de 9.5/100,000 para la población general, además, la muerte relacionada a hepatopatía fue la segunda causa más común de muerte en hígado graso no alcohólico igualando a aquellas por enfermedad coronaria. Este estudio⁴¹ también confirmó el curso clínico benigno en los tipos histológicos.

La respuesta inflamatoria intrahepática podría dar lugar a infiltración celular, debido a que existe un acúmulo de células inflamatorias, como los neutrófilos, linfocitos T que al activarse segregan citocinas, entre otros intermediarios de la respuesta inflamatoria que evoluciona a necrosis.

Lo más preocupante es que la inflamación desencadena la aparición de fibrosis, con un potencial progresivo de cirrosis. Y está claro que a mayor tiempo de evolución, mayores son las posibilidades de daño hepático.

Para el diagnóstico de esteatohepatitis existen datos clínicos (fatiga, dolor abdominal, hepatomegalia), laboratoriales (elevación de los niveles de TGO, TGP, Fosfatasa alcalina y GGT) y de imagenología (Ultrasonido, TAC y resonancia magnética) que nos hacen sospecharla,²⁹ pero la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica y se confirma por hallazgos histológicos, que son muy similares a los encontrados en la esteatohepatitis alcohólica. Por lo general los hallazgos comprenden la presencia de esteatosis macrovesicular distribuida difusamente en 100% de los casos, inflamación lobulillar o parenquimatosa mixta, crónica y de polimorfonucleares, con o sin necrosis focal, y con grados variables de fibrosis perisinusoidal y perivenular (zona III), balonización, y presencia de cuerpos hialinos de Mallory.¹⁹

Obesidad y Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa aproximadamente 6% de todas las neoplasias malignas. Se estima que existen entre 500000 a 1 millón de casos nuevos anuales a nivel mundial, siendo la quinta malignidad más común en hombres y la novena en mujeres.³⁰ Se considera una enfermedad de personas mayores con una incidencia elevada entre personas de 65 a 69 años de edad, aunque su prevalencia ha aumentado en personas

jóvenes en los últimos años, debido probablemente a algunos factores de riesgo ambientales al momento del nacimiento.^{31,32} El CHC es el cáncer primario más común del hígado (78% de los tumores primarios de hígado en Estados Unidos), con una incidencia de 2.4 por 100000 habitantes en EUA entre 1991-1995.³¹ La cirrosis independientemente de la causa que la origine se considera como factor de riesgo clínico e histopatológico mayor para el desarrollo de CHC. Hasta 5% de los pacientes con cirrosis desarrollan CHC.³³ En México en un estudio donde se revisaron expedientes de necropsia se encontró que la cirrosis fue causa de 75% de los casos de CHC.³⁴

Recientemente, varios estudios epidemiológicos han implicado a la obesidad como un factor de riesgo independiente para ciertos tumores, como cancer de mama, colon, carcinoma de células renales y adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, no está claro si la obesidad incrementa el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis.

En Estados Unidos el aumento de la incidencia CHC es paralela al de la obesidad.³⁰ Existen estudios que han demostrado que el CHC es una posible complicación de esteatohepatitis no alcohólica.^{35,36} En un estudio realizado en Francia a 210 pacientes que requirieron resección hepática por CHC 8.6% no tuvieron causa identificable de la enfermedad hepática crónica, la prevalencia de obesidad fue mayor en los pacientes con cirrosis criptogénica que en los pacientes con hepatopatía viral o alcohólica, intentando demostrar que la obesidad es un factor de riesgo importante para cirrosis criptogénica y CHC.³⁷ Nair, et al³⁸ en Estados Unidos realizaron un estudio con el objetivo de revisar si la obesidad era un factor de riesgo independiente en la producción de CHC en pacientes con cirrosis y se demostró una elevación ligera en la prevalencia de CHC en los pacientes con obesidad, también se demostró que la obesidad es un factor predictivo de CHC en pacientes con cirrosis alcohólica (OR 3.2; 95% CI, 1.5-6.6; P =.002) y cirrosis criptogénica (OR, 11.1; 95% CI, 1.5-87.4; P =.02).

En otro estudio realizado por Ratziu et al³⁹ se analizaron 27 pacientes con sobrepeso y cirrosis criptogénica, 10 pacientes con peso normal y cirrosis criptogénica y 391 pacientes con cirrosis hepática debida a infección por virus de la hepatitis C (VHC). Este estudio demostró un potencial carcinogénico comparable entre los pacientes obesos e infectados por VHC ya que al parearlos por edad se detectó CHC en 27% de los pacientes obesos y en el 21% de los pacientes infectados por VHC.

Existen muchas razones por las cuales la obesidad puede ser un factor de riesgo adicional para hepatocarcinoma. Como ha sido comentado anteriormente la obesidad se asocia a resistencia a la insulina y factor de crecimiento elevado, el cual es un mitógeno que estimula el crecimiento celular. Las alteraciones en la expresión del factor de crecimiento relacionado a la insulina y de los receptores del

factor de crecimiento relacionado a la insulina han sido implicados en la patogénesis del hepatocarcinoma asociado a hepatitis B y aflatoxina. Así también, y como ha sido señalado anteriormente la esteatosis hepática, frecuentemente observada en la obesidad predispone a peroxidación lipídica y exceso en la actividad de radicales libres con el potencial riesgo de mutaciones genómicas.

La hiperplasia de los hepatocitos ha sido recientemente descrita en ratones *ob/ob*, con hígado graso y resistencia a la insulina, lo cual incrementa la posibilidad de cambios malignos secundarios a esteatosis hepática. La obesidad es asociada también con un incremento en los estrógenos circulantes, los cuales son reconocidos como factor de riesgo para el desarrollo de adenomas hepáticos.

En un estudio realizado por Nair y cols,³⁸ se demostró que la obesidad es un factor independiente para el desarrollo de hepatocarcinoma, asociado principalmente al consumo de alcohol y a cirrosis criptogénica. Así también se ha demostrado que la Diabetes Mellitus es un factor de riesgo para hepatocarcinoma, implicando el papel de la hiperinsulinemia en esta enfermedad. Se ha observado también, que existe una pérdida de heterocigocidad del gen supresor P53 en pacientes con hepatocarcinoma y diabetes, además de estar asociado al grado de afectación y el tiempo de evolución de la enfermedad hepática.

Conclusión

Atajar la obesidad es la piedra angular de la prevención de la esteatohepatitis no alcohólica. La aplicación de medidas dietéticas adecuadas y el aumento del ejercicio físico no sólo previenen el sobrepeso sino que también son las medidas para tratar inicialmente la hepatopatía. Sin embargo, el descenso del peso debe ser progresivo y lento, porque, de lo contrario, la lesión hepática empeora. Cuando el tejido adiposo disminuye de forma muy rápida, se produce una lipólisis que provoca una gran liberación de ácidos grasos que sobrecargan al hígado. Este fenómeno entraña mayor riesgo en los afectados.

En la actualidad se ensaya con sustancias relacionadas con uno de los mecanismos patogénicos de la lesión: el estrés oxidativo. El uso de antioxidantes parece ser una medida muy razonable, aunque no hay datos concluyentes con ninguno de ellos. Se ha experimentado con antioxidantes como el alfa tocoferol (vitamina E) o con la Sadenosil metionina, que puede tener acción antioxidante, al igual que el precursor del glutatión, la N-acetil-cisteína, que podría influir en el curso de estas lesiones.

Así también, la obesidad es un factor de riesgo independiente en pacientes con cirrosis avanzada. El riesgo parece ser primariamente asociado con enfermedad hepática alcohólica y cirrosis criptogénica.

La vigilancia estrecha con ultrasonografía y medición de niveles de alfa feto proteína pueden llevarse a cabo en pacientes obesos con cirrosis alcohólica y criptogénica con el fin de prevenir e identificar en forma temprana el desarrollo de hepatocarcinoma.

Referencias

1. **Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al.** Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.
2. **Clark J, Diehl AM.** Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003;289:3000-4.
3. **Méndez-Sánchez M, Sánchez-Castillo CP, Villa AR, Madrigal H, Merino B, García E, López P, Pichardo-Ontiveros E, Uribe M.** The relationship of overweight and obesity to high mortality rates from liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:66-71.
4. **Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.** Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
5. **Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG.** Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1836-9.
6. **Caldwell SH, Crespo DM.** The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40:578-84.
7. **Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al.** Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-3.
8. **Geller SA.** Hepatitis B and hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2002;6:317-34, v.
9. **Flamm SL.** Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003;289:2413-7.
10. **Lemberg BD, Shaw-Stiffel TA.** Hepatic disease in injection drug users. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:667-79.
11. **Cohen J, Powderly WG, Berkley SF, et al.** Infectious diseases. New York, NY, USA: Mosby; 2004.
12. **Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.** Mandell: Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone, Inc.; 2000.
13. **Feldman M, Tschumy WO, Friedman L, Sleisenger MH.** Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2002.
14. **Cairns SR, Peters TJ.** Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subjects. *Clin Sci (Lond)* 1983;65:645-52.
15. **Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al.** Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
16. **Marceau P, Biron S, Hould FS, et al.** Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-7.
17. **Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, et al.** Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1796-801.
18. **Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M.** [An update on non-alcoholic fatty liver disease]. *Rev Invest Clin* 2004;56:72-82 (en español).

19. **Méndez-Sánchez N, Uribe M.** Obesidad. Epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas. Mexico, D.F.: El Manual Moderno;2002.
20. **Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL.** Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-11.
21. **Arroyo P, Loría A, Fernández V, et al.** Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res* 2000;8:179-85.
22. **Ratzu V, Giral P, Charlotte F, et al.** Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
23. **Li Z, Clark J, Diehl AM.** The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Clin Liver Dis* 2002;6:867-77.
24. **Jonas MM.** Nonalcoholic fatty liver disease. *Adolesc Med* 2004;15:159-173.
25. **Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
26. **Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA.** Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-61.
27. **Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al.** Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
28. **Tilg H, Diehl AM.** Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
29. **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.** Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
30. **El-Serag HB.** Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:87-107, vi.
31. **El-Serag HB, Mason AC.** Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
32. **Hillebrand D, Sandowski S.** Hepatocellular carcinoma. *Clin Fam Pract* 2000;2:79-97.
33. **Bailey MA, Brunt EM.** Hepatocellular carcinoma: predisposing conditions and precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:641-62.
34. **Cortés-Espinosa T, Mondragón-Sánchez R, Hurtado-Andrade H, Sánchez-Cisneros R.** Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: a 25 year necroscopy review. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1401-3.
35. **Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y.** Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int* 2001;51:127-31.
36. **Yang S, Lin HZ, Hwang J, Chacko VP, Diehl AM.** Hepatic hyperplasia in noncirrhotic fatty livers: is obesity-related hepatic steatosis a premalignant condition? *Cancer Res* 2001;61:5016-23.
37. **Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al.** Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:S69-S73.
38. **Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP.** Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150-5.
39. **Ratzu V, Bonyhay L, Di Martino V, et al.** Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
40. **Bacon BR, et al.** Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
41. **Matteoni CA, et al.** Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
42. **Angulo P, et al.** Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.

