

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen
Volume 1

Número
Number 1

Enero-Marzo
January-March 2003

Artículo:

La cirrosis hepática. ¿Puede ser reversible?

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com



La cirrosis hepática. ¿Puede ser reversible?

Luis Benítez Bribiesca*

La cirrosis hepática es una de las diez causas más frecuentes de muerte en el mundo occidental y en nuestro país también ocupa un lugar prominente dentro de las causas de morbilidad. Este padecimiento es una enfermedad progresiva y fatal que se debe a la fibrosis del hígado, lo que conduce a graves alteraciones de su función metabólica y de su circulación sanguínea. Las causas más frecuentes de la cirrosis hepática son el abuso del alcohol, la hepatitis crónica de cualquier etiología, la enfermedad biliar crónica y los padecimientos relacionados con depósitos de hierro (hemocromatosis). Actualmente no se dispone de ningún método terapéutico eficaz para limitar y menos para revertir este proceso, pero las investigaciones en el área de la patología celular y biología molecular han revelado perspectivas muy alentadoras acerca de la posibilidad de encontrar tratamientos efectivos para este padecimiento.

El proceso patogénico central de la cirrosis es la fibrosis progresiva. Desde décadas atrás se sospechaba que el depósito de tejido conectivo era una respuesta cicatrizal anormal a la lesión hepática producida por agentes químicos o infecciosos y que era la consecuencia de la infiltración de fibroblastos en el parénquima hepático. Por ello, se le ha considerado un proceso irreversible como ocurre con cualquier otra cicatriz. Actualmente se cuenta con un panorama más preciso de la complejidad biomolecular del proceso de fibrogénesis basado en estudios del tejido conectivo del hígado normal así como del hígado cirrótico. En el hígado normal las colágenas intersticiales (tipo I y III) se en-

cuentran casi exclusivamente alrededor de los espacios porta y de las venas centrales, mientras que la colágena tipo IV forma fibras muy delicadas alrededor de los espacios de Disse. En cambio, en la cirrosis, las colágenas I y III se depositan en y a través de los lobulillos hepáticos creando progresivamente septos irregulares que pueden llegar a ser muy gruesos y que cortan y circundan porciones del lobulillo hepático, formando lo que se conoce como nódulos de regeneración.¹ Esta distorsión de la arquitectura es la causa de la grave alteración de la circulación arterial y venosa intrahepática. El depósito de colágena tipo IV en el espacio de Disse se acompaña de pérdida de las fenestraciones en las células endoteliales sinusoidales, lo que limita el intercambio entre los hepatocitos y el plasma. Todo ello conduce a la insuficiencia hepática con todas las consecuencias clínicas ya conocidas.

La mayor parte del exceso de colágena en la cirrosis no es producto de los fibroblastos como se pensaba antes, sino de un tipo de células perisinusoidales conocidas como células hepáticas "estelares" o células de Ito. Estas células, que se encuentran rodeando los espacios de Disse, funcionan normalmente como elementos de almacenamiento de vitamina A y algunos otros lípidos, por lo que también se conocen como células almacenadoras de grasa. En condiciones normales, las células estelares no tienen una actividad muy relevante además de su función almacenadora de lípidos, pero durante el proceso cirrótico se transforman en células de tipo miofibroblástico y son entonces capaces de producir colágena y numerosas citocinas proinflamatorias que alteran el microambiente hepatocelular. Actualmente se considera que las células de Ito ocupan el papel central en el proceso fibrogénico hepático y por ello son el blanco principal para las acciones terapéuticas.² En la etapa temprana de activación, conocida como de iniciación, se produce un cambio rápido tanto de la expresión génica como del fenotipo de las células estelares, lo que hace que las células sean muy sensibles a diferentes citocinas y a estímulos locales. En la fase de perpetuación, se activa la sensibilidad a múltiples factores de crecimiento como el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y el TGF-Beta 1 (factor transformante de crecimiento), lo que

* Editor de Acta Médica, Grupo Ángeles. Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional, IMSS.

Correspondencia:
Dr. Luis Benítez Bribiesca,
Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional, Av. Cuauhtémoc 330, 4º Piso Bloque B de la Unidad de Congresos, 06720 México, D.F.
Correo electrónico: luisbenbri@mexis.com

Aceptado: 10-02-2003.

ocurre en forma autocrina y paracrina. En esta fase se inicia una remodelación acelerada de la matriz extracelular, durante la cual hay degradación de algunas formas de colágena y depósito de otras. El depósito de colágena fibrilar altera fuertemente la arquitectura y función hepatocelular y es capaz de estimular a su vez la proliferación de las células estelares.³ Se secretan diferentes tipos de proteasas, particularmente las metaloproteinasas-2 que degradan algunas formas de colágena pero también se secreta gran cantidad de dos inhibidores tisulares de esas proteasas, lo que conduce a recambio de tipos moleculares de colágena. Estos inhibidores son capaces de antagonizar la acción de las metaloproteinasas, facilitando así el depósito de tejido cicatrizal.⁴ La producción irregular y masiva de citocinas por las células estelares, por los propios hepatocitos, por las células Kupffer y por las células endoteliales amplifican el proceso inflamatorio, con lo que se incrementa el daño hepático y el depósito de colágena. En casos de daño hepático agudo, como en las hepatitis virales que involucionan espontáneamente, las células estelares activadas inicialmente entran después en un estado latente al regenerarse el parénquima hepático, por lo que no se produce fibrosis. Por el contrario, cuando la lesión hepática continúa, estas células permanecen siempre activadas permitiendo el depósito progresivo de bandas de tejido conectivo intersticial, lo que limita y afecta cada vez más la función hepática.⁵ Esto explica cómo el hígado se torna cada vez más firme y fibrótico y porqué la cirrosis es progresiva.

Estos conocimientos biomoleculares han permitido idear numerosas estrategias terapéuticas. Unas son preventivas y están orientadas a inhibir la función fibrogénica de las células estelares para evitar la fibrosis consecutiva a la lesión hepática; otras están encaminadas a promover la reabsorción de la colágena ya depositada en hígados cirróticos. Dentro de las primeras se encuentran un número importante de agentes antiinflamatorios que eliminan los estímulos que activan las células estelares. Desde hace décadas se conoce que los esteroides pueden ayudar a tratar algunos padecimientos hepáticos aunque carezcan de actividad antifibrótica directa. Por otra parte, el tranilast y el captoril han mostrado una actividad antifibrótica indirecta, ya que reducen la acumulación de células cebadas y de eosinófilos, células que indirectamente favorecen la fibrogénesis. Para inhibir la transformación fenotípica de las células estelares en miofibroblastos, se han usado diferentes estrategias antioxidantes, particularmente el alfa-tocoferol (vitamina E), que se sabe puede suprimir la fibrogénesis en la cirrosis experimental por este mecanismo. Algunas citocinas como el interferón gamma y el factor de crecimiento hepático inhiben la activación de las células estelares en modelos animales; actualmente este interferón se ha co-

menzado a usar, con buenos resultados, en casos de fibrosis avanzada del hígado en pacientes con hepatitis C persistente. Recientemente se cuenta con moléculas que son capaces de inhibir las citocinas estimulantes de proliferación de las células estelares como el PDGF y el TGF-Alfa, que limitan la inhibición de la respuesta proliferativa, fibrogénica y contráctil de las células estelares. Algunos de estos productos ya se encuentran en protocolos de fase clínica III en diferentes enfermedades fibrogénicas como la fibrosis pulmonar y la cirrosis.^{3,5} Uno de los blancos más buscados para prevenir la formación del tejido cicatrizal en el hígado es la inhibición de la síntesis de colágena. Esto se ha logrado en modelos experimentales por medio de inhibidores de la citocina TGF-Beta-1, que es la citocina con mayor actividad fibrogénica.

El problema central para la posible terapéutica de la cirrosis es encontrar alguna forma de reabsorber la abundante colágena depositada. Existen muchas estrategias teóricas y otras experimentales para inducir la reabsorción de la matriz extracelular. Una de ellas, ya probada en estudios en animales experimentales, es el uso de un antimetabolito micótico conocido como gliotoxina que tiene la propiedad de inducir apoptosis selectiva en las células estelares, tanto *in vitro* como *in vivo*. Este producto es capaz de reducir la fibrosis hepática experimental.

La vía más prometedora, pero más difícil de lograr, es la de inducir la degradación de la matriz extracelular depositada en los tractos fibrosos mediante la estimulación de la síntesis de proteasas específicas capaces de degradar la colágena como las metaloproteinasas o tiolproteinas.^{2,6} Esto puede lograrse por medio de citocinas específicas o por la modulación o inserción de los genes codificadores de estas enzimas degradadoras de colágena. Ya existen algunos modelos experimentales que demuestran que la hiperproducción de proteinasas es capaz de degradar la colágena de la matriz extracelular depositada en el hígado y que la involución del estado cirrótico es posible. También se ha encontrado que la inhibición de la síntesis de las antiproteasas secretadas por las células estelares y los hepatocitos, por medio de los antagonistas del TGF-Beta, permite la acción irrestricta de las colagenasas endógenas lo que facilita la degradación del tejido conectivo.^{3,4,6} Todavía no existen estudios clínicos que demuestren la efectividad de estos tratamientos, pero los modelos experimentales son muy alentadores.

Es indudable que la biología celular y la patología molecular han encontrado rutas muy prometedoras para prevenir y revertir la cirrosis hepática, por lo menos en modelos experimentales. Sin embargo, hasta el momento los pocos medicamentos que se encuentran en pruebas clínicas fase III todavía no permiten definir una conducta específica para el tratamiento de esta hepatopatía.

No es de dudarse, dada la intensidad y rapidez de los estudios biomoleculares, que en pocos años se cuente con la terapéutica específica para revertir la fibrosis y restituir la función hepática.

REFERENCIAS

1. Friedman SL, Arthur MJP. Reversing hepatic fibrosis. *Sci Med* 2002; 8: 94-205.
2. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250.
3. Benyon C, Arthur MJP. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 373-384.
4. Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 397-417.
5. Iredale JP; et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549.
6. Rojkind M, Greenwel P. The liver as a bioecological system. In: Arias M., Jakoby WB, Popper H, et al, editors. *The liver: biology and pathobiology*. 2nd ed. Raven Press, Ltd 1988.