

Fibrogénesis Hepática

Dra. Ma. Guadalupe Treviño Alanís ¹, Karen Elizabeth Villarreal Almanza ²
Daniela Alejandra Vidaurri Zayas ² y Dr. Luis Muñoz Fernández ³

Palabras clave: hepatitis, virus, alcohol, fibrogénesis.

Key words: hepatitis, virus, alcohol, fibrogenesis.

RESUMEN

Cuando las enfermedades hepáticas, especialmente las hepatitis de diferente etiología, ocasionan un proceso inflamatorio y de reparación prolongado, existe un desequilibrio entre la producción y la degradación de la matriz extracelular dando lugar al proceso fibrogénico del órgano.

La causa principal de la *fibrogénesis hepática* es la hepatitis crónica, para algunos autores, ocasionada por infecciones virales y para otros, por alcohol y su metabolito, el acetaldehído. Esta patología ocasiona insuficiencia de un órgano vital, por lo que es relevante conocer la causa y los cambios estructurales con el fin de prevenir la enfermedad y sus complicaciones, ya que, aunque actualmente hay experimentos prometedores para el tratamiento médico de estos pacientes, es necesario continuar investigando para mejorar el pronóstico de vida y la calidad de vida de los pacientes.

ABSTRACT

When liver diseases, specially the hepatitis of different etiology, cause an inflammatory process and prolonged repair, an imbalance between the production and the degradation of the extracellular matrix exist giving rise to a fibrogenic process of the organ.

The main cause of the *hepatic fibrogenesis* is the chronic hepatitis, for some authors, this is caused by viral infections and for others, by alcohol and its last product, the acetaldehyde. This one pathology causes insufficiency of a vital organ, reason why is important to know the cause and the structural changes with the purpose of preventing the disease and its complications, although at the moment there are promising experiments for the medical treatment of these patients, but it is necessary to continue investigating to improve the prognosis and quality of life of these patients.

INTRODUCCIÓN

La *fibrosis hepática* es el resultado de un proceso inflamatorio y de reparación de tejido en respuesta a un daño hepático prolongado, se define como la acumulación de tejido conectivo en el hígado debido a un importante desequilibrio entre la producción y la degradación de la matriz extracelular; es el resultado final del un proceso inflamatorio y de activación inmune crónicas así como fibrogénico (Genesca, 2004).

Recibido 6 de Marzo 2006, Aceptado 26 de Septiembre 2006

- ¹ Profesora de tiempo completo de la Universidad de Monterrey del Departamento de Ciencias Básicas de la División de Ciencias de la Salud, 81 24 14 46, fax 81 24 12 71, martrevino@udem.edu.mx.
- ² Estudiantes del 7º semestre del programa de Médico Cirujano y Partero de la Universidad de Monterrey.
- ³ Anatómo-patólogo de la Universidad Autónoma de Aguascalientes del Centro de Ciencias Básicas.

La causa principal de la *fibrogénesis hepática* es la hepatitis crónica, ésta puede ser resultado de numerosos procesos como las infecciones por virus de la hepatitis B, C, hepatitis alcohólica, hemocromatosis, y otros (Treviño-Alanís, 2006). Una lesión hepática crónica causa una reestructuración del hígado, específicamente, por la transformación de las células estrelladas en miofibroblastos, los cuales producen colágena y otros mediadores responsables de la *fibrogénesis*.

La relevancia de conocer los cambios estructurales del hígado es para poder comprender la gravedad de sus complicaciones, siendo éstas, la hipertensión portal y la insuficiencia hepática, entre otras. El presente artículo describe las características principales de la *fibrogénesis hepática* con el objetivo de dar a conocer una visión general de la misma y su importancia.

DEFINICIÓN

La *fibrogénesis hepática* es el origen de la *fibrosis* o *cirrosis hepática*, ésta se define como una enfermedad progresiva caracterizada por desarrollar complicaciones derivadas de la presencia de hipertensión portal, insuficiencia hepática y síndrome hepatocirculatorio (Cárdenas, 2003).

DESCRIPCIÓN

La *fibrosis hepática* es una secuela irreversible de la lesión hepática; es la evolución o la complicación de la hepatitis crónica; es producto de la respuesta del hígado a la inflamación o a la agresión tóxica directa (Cotran, 2000).

Los cambios que ocurren en los sitios de lesión hepática consisten en que las células de Ito o estelares proliferan, abandonan su función normal y son activadas para la diferenciación a miofibroblastos convirtiéndose en productoras de colágena tipos I y III, y de proteínas no colágenas de la matriz extracelular; las células de Kupffer por medio del factor de crecimiento transformante β 1, estimulan la célula de Ito para que comience la producción de sustancias activadoras y mediadoras de la *fibrogénesis*; además los hepatocitos pierden sus vellosidades.

La colágena se deposita en la matriz extracelular haciéndola más densa, la membrana basal se engrosa ocasionando que

las fenestraciones de los capilares se ocluyan, alterando el funcionamiento normal de los sinusoides y de los hepatocitos. Esto ocasiona la degeneración progresiva en nódulos y septos fibrosos que lleva a la hipertensión portal y el resto de las manifestaciones clínicas que acompañan a la fibrosis cuando ésta se establece como *cirrosis hepática* (Cotran, 2000 y Ramm, 2004).

Un hígado cirrótico está caracterizado por una fibrosis extensa en todo el parénquima hepático, especialmente alrededor de las venas porta y central. Así, el depósito excesivo de fibrosis o de colágena en el subendotelio provoca disminución del flujo entre los hepatocitos y la sangre sinusoidal, así como disfunción metabólica y de síntesis (García-Bañuelos, 2002).

ETIOLOGÍA

Está publicado que la causa más común de la *fibrogénesis hepática* es el alcoholismo, ya sea por el alcohol o por el acetaldehído (producto del metabolismo del etanol), ambos, pueden activar las células estelares hepáticas y estimular los procesos inflamatorios y fibróticos; la esteatosis del órgano de origen diferente al alcohol, relacionada con obesidad, *diabetes mellitus* y dislipidemia (Batallet, 2005); cualquiera de las formas de hepatitis crónica. (Bedossa, 2003), estando en los primeros lugares, según Torbenon (2002), la infección por virus de la hepatitis B; y según Bedossa (2003) por la hepatitis crónica C.

La producción de varias citocinas y factores de crecimiento pueden contribuir en el desarrollo de la fibrosis hepática, su composición es compleja, consiste en un número de diferentes proteoglicanos, glicoproteínas y proteínas (Bhagal, 2005). La proteína más abundante de la matriz extracelular es la colágena (tipo I, III, IV y V), ésta, se encuentra como colágena intersticial o en las membranas basales; también se identifican estructuras organizadas en eslabones cruzados que forman bultos o tabiques fibrosos (Bedossa, 2003).

PATOGENIA

Después de una lesión aguda al hígado, las células del parénquima se regeneran y reemplazan a las células muertas y al tejido necrótico. Este proceso está asociado a la respuesta inflamatoria y a la limitada deposición de membrana extracelular. Al existir una lesión mayor a la capacidad

regenerativa del hígado, se origina una respuesta herida-curativa alterada, por lo que la cantidad y composición de la membrana extracelular se encuentra aumentada hasta seis veces más de lo normal (Bataller, 2005).

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar la fibrosis hepática se considera:

- Examen físico: Puede revelar un agrandamiento del bazo o el hígado, abdomen distendido, ojos (esclerótica) y piel ictericos, vasos sanguíneos rojos en la piel en forma de araña, tejido mamario

excesivo, testículos pequeños en el hombre, palmas enrojecidas, dedos contraídos y venas de la pared abdominal dilatadas.

- Los exámenes de laboratorio que revelan problemas hepáticos son: anemia, anomalías en la coagulación, enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada, albúmina sérica baja, entre otros.
- Sin embargo, el que confirma el diagnóstico es la biopsia de hígado, la figura número 1 muestra al hígado con cirrosis al macroscópico y la 2 muestra al hígado normal; las figuras número 3 y 4 muestran el corte histológico de *fibrosis hepática* y la histología normal, respectivamente.



Figura 1. Hígado humano adulto fijado en formalina, lóbulo derecho, los nódulos con flecha y con asterisco la vesícula biliar.

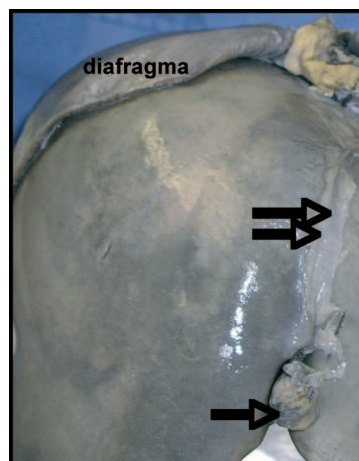


Figura 2. Hígado humano adulto fijado en formalina, lóbulo derecho, ligamento falciforme dos flechas y ligamento redondo una flecha.

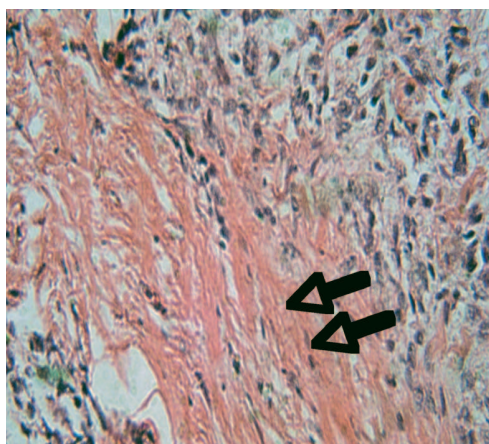


Figura 3. Micrografía de hígado humano, H&E, 40X. A) *fibrosis hepática* señalada con flechas.

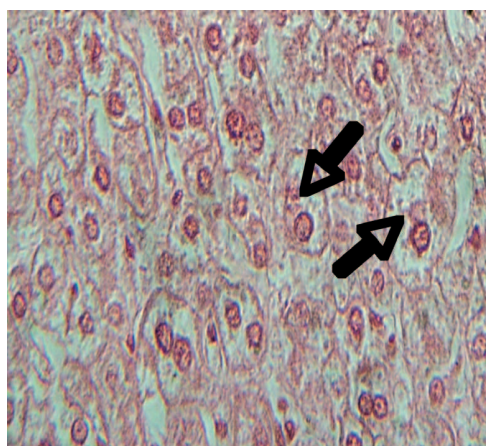


Figura . Micrografía de hígado humano, H&E, 40X. hígado normal (las flechas señalan los hepatocitos).

B

REGENERACIÓN Y TRATAMIENTO

El hígado es un órgano que dispone de grandes reservas, lo que le permite que muchas de sus lesiones se regeneren, pero, la fibrogénesis hepática es una secuela irreversible de la lesión hepática (Cotran, 2000). Sin embargo, las investigaciones han mostrado esperanza para estos pacientes y el manejo ha venido evolucionando desde la inhibición de los receptores del factor de crecimiento transformante β (Glasinovic, 2001); la inhibición de la vía de la 5-lipooxigenasa en las células de Kupffer y la actividad de las células estelares, incrementando la actividad colangiolítica, inhibiendo al sistema renina-angiotensina, que fue una estrategia promisoría (Bataller, 2005) pero llegó la terapia génica utilizando vectores (García, 2002); estudios recientes han demostrado que la adenosina disminuye la colágena y por lo tanto, la fibrosis hepática, siendo considerada como un agente potencialmente terapéutico (Hernández-Muñoz, 2001 y Yáñez, 2005).

COMPLICACIONES

En las complicaciones hemodinámicas está la aparición de hipertensión portal como

consecuencia de un incremento de la resistencia intrahepática al paso de flujo sanguíneo, ya que estando el hígado fibrótico, no permite el paso de la vena porta a través del hígado, entonces la sangre debe buscar otras maneras para terminar su drenaje en el corazón y empieza a formar vasos sanguíneos, pero éstos no son lo suficientemente resistentes para sostener las presiones de la vena porta, provocando otra de las complicaciones que son las hemorragias; otra es la encefalopatía hepática que ocurre porque el hígado fibrótico no puede metabolizar y hacer sus funciones correctamente, ocasionando que se acumulen sustancias que son tóxicas para el cerebro, que se manifiesta clínicamente por causar cambios en el estado de conciencia, personalidad y comportamiento del paciente.

CONCLUSIONES

La mejor forma de tratar la fibrosis hepática es la prevención, ya que se conoce que la principal causa es la hepatitis crónica y que algunas de sus etiologías tienen medidas preventivas, sin embargo, es muy importante la investigación para encontrar la forma de regeneración hepática ya que es un órgano vital y hay causas de cirrosis que carecen de medidas preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- BATALLER, R. y BRENNER, D., Liver Fibrosis, *The Journal of Clinical Investigation*. 115, 209-218, 2005.
- 2.- BEDOSSA, P. y PARADIS, V., Approaches for treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis C, *Clinic in Liver Disease*. 7:1, 2003.
- 3.- BHOGAL, R. y BOMA, C., B cells: no longer bystanders in liver fibrosis, *The Journal of Clinical Investigation*. 115, 2962-2965, 2005.
- 4.- CÁRDENAS, A. y SÁNCHEZ-FUEYO, A., Disfunción circulatoria en la cirrosis. Fisiopatología y consecuencias clínicas, *Gastroenterol Hepatol*. 26:7, 447-455, 2003.
- 5.- COTRAN, R., KUMAR, V. y COLLINS, T., *Patología Estructural y Funcional*. 6ª Edición, México, D. F.: Ed. McGraw-Hill Interamericana, pág. 889-916, 2000.
- 6.- GARCÍA-BAÑUELOS, J., et al., Cirrhotic rat livers with extensive fibrosis can be safely transduced with clinical-grade adenoviral vectors. Evidence of cirrosis reversión, *Gene Therapy*. 9, 127-134, 2002.
- 7.- GENESCA, J. y BUTI, M., Citocinas y cirrosis hepática, *Med Clin*. 122, 457-458, 2004.
- 8.- GLASINOVIC, J., Fisiopatología de la fibrosis hepática. De: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/Tercero/IntegradoTercero/AFisiopSist/gastro/FibrosisHepatica.html>, 2001.
- 9.- HERNÁNDEZ-MUÑOZ, R., et al., Adenosine reverses a preestablished CCl4-induced micronodular cirrosis through enhancing collagenolytic activity and stimulating hepatocyte cell proliferation in rats, *Hepatology*. 34, 677-687, 2001.
- 10.- RAMM, G. et al, Signals for Hepatic Figrogenesis in Pediatric Cholesttic Liver Disease: Review and Hypothesis, *Comparative Hepatology*. 3, 2004.
- 11.- TORBENSON, M. y THOMAS, D., Occult hepatitis B, *The Lancet Infectious Diseases*. 2, 345, 2002.
- 12.- TREVIÑO-ALANÍS, M. G., VIDAURRI, D. y MUÑOZ, L., Hepatitis crónica, *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. 34, 49-53, 2006.
- 13.- YAÑEZ, L., et al., Oxido nítrico y caveolina en la reversión de la cirrosis experimental por Adenosina, *Memorias del XIV Congreso de Bioenergética y Biomembranas*. 2005.