

## Fibrosis hepática

Dra. Ma. Concepción Gutiérrez-Ruiz,\* Dr. David Kershenobich\*\*

\* Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-I. \*\* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Correspondencia: Dra. Ma. Concepción Gutiérrez-Ruiz. Depto. de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-I.

Correo electrónico: mcgr@xanum.uam.mx.

**RESUMEN.** La fibrosis y la cirrosis hepática son complicaciones de las agresiones crónicas al hígado. Hasta ahora se ha considerado que la evolución de la fibrosis a cirrosis es irreversible aunque no ha sido posible determinar el “punto de no regreso” de este proceso. Los recientes avances en el conocimiento han demostrado que la síntesis de colágena por parte de las células estelares, el desequilibrio en las concentraciones de matriz extracelular, alteraciones en la concentración tisular de metaloproteinasas y la activación de la cascada de citocinas son factores determinantes en la génesis de esta enfermedad. Los tratamientos para la fibrosis hepática son hasta ahora paliativos. La manera más efectiva de prevenir la progresión de la fibrosis es remover el agente causal, sin embargo, esto no siempre es posible. Los nuevos abordajes terapéuticos deben orientarse hacia la reducción de la inflamación, la inhibición de la proliferación de las células estelares y el incremento en la degradación del tejido fibroso.

**Palabras clave:** fibrosis, cirrosis, células estelares, metaloproteinasas, matriz extracelular.

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis y la cirrosis hepática son el resultado de la mayoría de los insultos crónicos hepáticos y representan un reto clínico común, difícil y de gran importancia a nivel mundial. El daño se inicia con un depósito de tejido fibroso en las regiones pericentral o subendotelial y progresa a fibrosis panlobular con formación de nódulos (cirrosis). Las causas de la fibrosis son múltiples e incluyen enfermedades metabólicas, congénitas, inflamatorias, así como resultado de la agresión por diferentes agentes tóxicos. Una lista de diferentes causas que pueden provocar fibrosis y cirrosis se muestra en el cuadro 1. Una vez establecida la fibrosis, generalmente se considera irreversible. La creencia fue establecida hace más de medio siglo, cuando el diagnóstico de la cirrosis se hacía clínicamente sobre la base de signos de la en-

**SUMMARY.** Hepatic fibrosis and cirrhosis are late-onset complications of chronic insult to the liver. To date, fibrosis and cirrhosis are considered non-reversible, although the point of no return has not been determined. Recent advances of knowledge demonstrated that collagen synthesis by hepatic stellate cells, abnormalities this synthesis of extracellular matrix, defects in tissue metalloproteinase concentration, and activation of cytokine cascade are all essential in the pathophysiology of this disease. Therapy to date has been palliative. The most effective approach to prevent liver fibrosis is to remove the insulting factor although this is not always possible. The new therapeutic approach must be oriented toward reduction of inflammatory response, inhibition of proliferating hepatic stellate cells and increase of fibrous tissue degradation.

**Key words:** Fibrosis, cirrhosis, stellate cells, metalloproteinases, extracellular matrix.

fermedad hepática terminal tales como ascitis, debilidad muscular, sangrado de várices, ictericia y encefalopatía. El punto en el cual la cirrosis o la fibrosis llega a ser irreversible no ha sido definido. Avances recientes en el entendimiento del proceso de la fibrogénesis hepática han confirmado que el proceso es dinámico con respecto a las células y al recambio de las proteínas de matriz extracelular y sugiere que la capacidad de recuperación de la fibrosis y de la cirrosis avanzada es posible.

### Bases moleculares de la fibrosis hepática

El desarrollo de la fibrosis involucra alteraciones mayores de la matriz extracelular hepática tanto en su cantidad como en la calidad de la causa. Hay evidencias contundentes de que las células estelares activadas (HSC) son las mayores productoras de proteínas de matriz ex-

**CUADRO 1**  
CAUSAS DE LA FIBROSIS Y LA CIRROSIS

---

Fibrosis perisinusoidal Esquistosomiasis Fibrosis portal idiopática
Fibrosis del parénquima Fármacos y toxinas (alcohol, metotrexato, vitamina A, isoniazida, etc.) Infecciones (hepatitis crónica B y C, brucelosis, sífilis congénita o terciaria, etc.) Autoinmune Anormalidades vasculares Enfermedades genéticas/metabólicas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis genética, desórdenes en el metabolismo de carbohidratos, etc.) Obstrucción biliar Idiopática (esteatohepatitis no-alcohólica, enfermedad hepática granulomatosa, etc.)

---

tracelular. Las células estelares se encuentran en el espacio de Disse, y en el hígado normal son el sitio de mayor acumulación de vitamina A guardada en el citoplasma como ésteres de retinil. Debido al daño hepático crónico, las HSC proliferan, pierden su capacidad de almacenamiento de la vitamina A y llevan a cabo una transformación fenotípica a miofibroblastos, las cuales producen una gran variedad de proteínas colagenosas y no-colagenosas de matriz extracelular.<sup>1</sup> El hígado cirrótico contiene aproximadamente seis veces más proteínas de matriz extracelular que el hígado normal. En el espacio de Disse, en el daño temprano se acumulan fibronectina, colágenas tipos III y V; mientras que en el daño crónico hay un incremento de colágenas I y IV, undulina, elastina y laminina.<sup>2</sup> El ácido hialurónico, normalmente presente en concentraciones muy bajas, aumenta hasta en ocho veces en el espacio de Disse<sup>3</sup> y el sulfato de condroitina y sulfato de dermatán también se incrementan. Aunque las colágenas tipos I, III y IV aumentan, la primera es la que presenta un mayor aumento, y su cociente con la III y la IV se ve también incrementado. Con el daño progresivo, las proteínas de matriz extracelular interaccionan con las estructuras vasculares, resultando una arquitectura anormal con formación de nódulos, característica de la cirrosis. Las metaloproteinasas de matriz (MMP), una familia de endoproteinasas dependientes de zinc, tienen la capacidad de degradar varias de las proteínas de matriz extracelular. Son expresadas particularmente por las células de Kupffer y las HSC.<sup>4</sup> Estudios en modelos animales y en fibrosis hepática humana indican que la actividad colagenolítica disminuye en extractos de hígado con cirrosis avanzada,<sup>5</sup> lo cual promueve el depósito neto de colágena. Hay evidencias que sugie-

ren que la inhibición de las MMPs se debe al incremento de los inhibidores endógenos de las MMP's, denominados inhibidores de tejido de las metaloproteinasas (TIMPs). Las expresiones de TIMP-1 y TIMP-2 aumentan en tejido fibrótico de humanos y de modelos murinos<sup>6,7</sup> y en humanos el nivel de la expresión de TIMP-1 en hígado se relaciona con el grado de fibrosis.<sup>6</sup> Se considera que las HSC activadas son una fuente importante de TIMPs en el hígado dañado.<sup>7,8</sup> En contraste con las TIMPs, la colagenasa intersticial (MMP-1) permanece inalterada durante el desarrollo de la fibrosis.<sup>8</sup> El incremento resultante del cociente TIMP:MMP en el hígado promueve la fibrosis, protegiendo a las proteínas de matriz extracelular depositadas de la degradación por MMPs. Además, otro mecanismo inhibitorio de las MMP puede contribuir a la fibrosis, las MMPs son liberadas como pro-enzimas inactivas y un paso regulatorio importante involucra la ruptura del péptido inhibitorio de la terminal N para conferirle actividad enzimática. El mecanismo de activación de las proenzimas varía entre las diferentes MMPs. La proteasa plasmina se requiere para la activación eficiente de proMMP-1. Las HSC activadas inhiben la síntesis de plasmina en el hígado fibrótico a través de la síntesis del inhibidor-1 del activador de plasminógeno (PAI-1).<sup>9</sup> Así las HSC activadas producen un medio ambiente fibrogénico dentro del hígado a través de la combinación de una sobreproducción de proteínas de matriz extracelular, disminución de la activación de MMP e inhibición de las MMPs activas por medio de TIMPs.

La fibrosis hepática puede ser vista como un resultado de un desbalance entre la proliferación de las HSC, arresto del crecimiento y apoptosis. Determinar los factores para que se dé un bloqueo de la activación, de la

proliferación de las HSC, o los dos, disparar el proceso de apoptosis para la remoción de las HSC activadas y activar la degradación de la matriz extracelular son importantes para poder plantear posibles terapias en el proceso fibrogénico.

### Diagnóstico de la fibrosis hepática

La determinación precisa de la extensión de la fibrosis en el hígado del paciente es esencial para poder evaluar el manejo y predecir el pronóstico del desarrollo de la enfermedad hepática. La biopsia hepática con tinción selectiva para moléculas de tejido conectivo sigue siendo la prueba más confiable para determinar el grado del daño hepático. La biopsia percutánea es el método usual, sin embargo, la biopsia transyugular puede ser útil en caso de pacientes que presentan problemas de coagulación. Generalmente se utilizan técnicas de tinción de tejido conectivo como el Masson's-tricromo, Azan o rojo picrosirio o la técnica de Van Gieson. También se utiliza la tinción de matriz extracelular como la prueba de hematoxilina-eosina. Algunas otras técnicas más sofisticadas han sido desarrolladas para caracterizar la naturaleza específica de las moléculas de la cicatriz hepática, por ejemplo, inmunotinción de colágenas. Sistemas semi-cuantitativos como índice de Knodell-Ishak y el sistema Metavir, entre otros, se utilizan para determinar el grado de fibrosis. El sistema más frecuentemente utilizado en la actualidad para determinar el grado de fibrosis en una muestra es el índice Metavir, el cual es un sistema numérico basado en cuatro categorías de hallazgos histológicos para clasificar objetivamente la fibrosis. Se considera la categoría F0 como normal, F1 como fibrosis periportal, F2 como septos incompletos, F3 cuando hay presencia de septos completos y finalmente F4 cuando hay cirrosis. Desafortunadamente, la biopsia hepática no es una herramienta perfecta. Es un método invasivo, que puede tener errores en el muestreo, no puede ser usada para cuantificar precisamente la cantidad de tejido cicatrizal y tiene el potencial de poder presentar complicaciones médicas. El desarrollo de marcadores de fibrosis más sencillos, mediante pruebas no-invasivas sería preferible. Se han realizado esfuerzos en la búsqueda de otros marcadores de fibrosis con base en enzimas involucradas en la producción de la matriz extracelular o bien los fragmentos de moléculas de matriz extracelular presentes en el suero. La presencia de ellos ha sido correlacionada con la inflamación, pero no con el contenido de matriz en el hígado. También se ha considerado que la presencia de ci-

tocinas pro-fibrogénicas o enzimas involucradas en la degradación de la matriz extracelular como la MMP2 o TIMP-1, 2 podrían ser buenos marcadores séricos de fibrosis. El desarrollo de marcadores no-invasivos es un punto importante de investigación en años futuros, porque pueden ser utilizados para detectar la extensión de la fibrosis, definir la historia natural de la enfermedad, para hacer el seguimiento del progreso del daño hepático y hacer el seguimiento de una terapia específica. Sin embargo, hasta que estos marcadores estén disponibles la biopsia hepática seguirá siendo el método más confiable para la cuantificación de la fibrosis.

### Progresión de la fibrosis y reversibilidad

La velocidad de progresión de la fibrosis en un paciente en particular con enfermedad hepática crónica es difícil de predecir, sin embargo, existen algunos principios generales que pueden ser tomados en cuenta:

1. En la mayoría de los pacientes, excepto los neonatos, el desarrollo de la fibrosis requiere de varios meses a años desde la agresión que provoca el daño. Una excepción rara en adultos es la obstrucción biliar mecánica, en la cual la fibrosis puede progresar mucho más rápido. En pacientes con infección con el virus de la hepatitis C se ha estimado que el tiempo promedio de progresión de la fibrosis es de 30 años.<sup>10</sup>
2. Se considera que la severidad de la inflamación y el daño generalmente correlacionan con la tasa de progresión. Hay estudios en enfermedad hepática alcohólica<sup>11</sup> y en hepatitis por virus C que corroboran esta afirmación.<sup>12</sup>
3. Insultos al hígado concurrentes por más de un agente sinergizan la progresión de la fibrosis. Esto ha sido documentado en pacientes con virus de la hepatitis C y que ingieren alcohol, así como en pacientes con coinfección de virus hepatitis B y C o bien de hepatitis C con el virus de inmunodeficiencia adquirida.
4. El momento exacto en el cual la fibrosis se vuelve irreversible es no conocido ni en términos de marcadores histológicos o por algún cambio específico en la composición de los componentes de la matriz extracelular.

### Terapia de la fibrosis hepática

El entendimiento del mecanismo por el que se produce la fibrosis hepática nos permitirá contar con terapias antifibróticas más efectivas. El tratamiento de la fibrosis es todavía un reto que hay que enfrentar, porque no

han sido aprobados nuevos fármacos con propiedades antifibróticas en humanos. Algunas de las estrategias terapéuticas en la fibrosis hepática son:

1. La forma más efectiva de eliminar la fibrosis hepática es eliminando el agente causal del daño. Esto incluye, por ejemplo, la abstinencia en enfermedad hepática alcohólica, la remoción del exceso de hierro o cobre en hemocromatosis o enfermedad de Wilson, eliminar el virus de la hepatitis B y C en hepatitis viral crónica, erradicación de organismos en esquistosomiasis o bien la descompresión mecánica en la obstrucción del conducto biliar.
2. Reducción de la inflamación y de la respuesta inmune: se han reportado casos de pacientes tratados con interferón- $\alpha$  que reducen la fibrosis. Un número de agentes que tienen actividad antiinflamatoria pueden eliminar el estímulo en la activación de las células estelares tanto *in vivo* como *in vitro* como la prostaglandina E y los corticosteroides. También se han realizado esfuerzos en neutralizar las citocinas proinflamatorias.
3. Inhibición de la activación de células estelares: la reducción de la transformación de las células estelares a miofibroblastos es un blanco atractivo para el control de la fibrosis hepática. Se ha considerado que la reducción del estrés oxidativo es clave, ya que éste es un estímulo importante para la activación de las células estelares. En algunos estudios experimentales se ha tenido éxito en la reducción de la fibrosis con vitamina E, la fosfatidilcolina, la silimarina.
4. Neutralización de la respuesta proliferativa, fibrogénica, contractil y/o proinflamatoria de las células estelares activadas: Con el conocimiento de los aspectos moleculares de la fibrosis se han realizado avances que benefician el tratamiento de la fibrosis a través de desarrollar antagonistas de citocinas y de sus receptores, inhibición de la producción de matriz extracelular, antagonistas de endotelina-1 o bien la utilización de retinoides.
5. Incremento de la degradación de la cicatriz: se considera que este componente es muy importante, porque la terapia antifibrogénica en la enfermedad hepática humana deberá provocar la reabsorción de la matriz ya existente, además de prevenir el depósito de una nueva cicatriz.

## Perspectivas al futuro

En los últimos años ha habido un gran avance en el conocimiento del mecanismo molecular de la regulación de la fibrosis. Esto permitirá que haya avances rápidos en el campo de la terapia génica, en la búsqueda de moléculas que sean inhibitoras de diferentes citocinas, en el marcaje específico de tejidos, entre otras, que beneficiarán la terapia de la fibrosis hepática. Se esperan nuevos hallazgos con respecto a la regulación del crecimiento celular y a la apoptosis que tendrán implicación directa sobre el comportamiento de las células estelares en el daño hepático. Además, hay un gran interés en el estudio productos naturales antifibróticos.

## REFERENCIAS

1. Quiroz SC, Bucio L, Souza V, Hernández E, González E, Gómez-Quiroz L, Kershenovich D, Vargas F, Gutiérrez-Ruiz MC. Endotoxin and hepatic stellate cell response to ethanol and acetaldehyde. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1267-73.
2. Schuppan D. Structure of extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 1-10.
3. Gressner AM, Haarmann R. Hyaluronic acid synthesis and secretion by rat liver fat storing cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151: 222-9.
4. Arthur MJP. Matrix degradation in liver: a role in injury and repair. *Hepatology* 1997; 26: 1069-71.
5. Pérez-Tamayo R, Montfort I, González E. Collagenolytic activity in experimental cirrhosis of the liver. *Exp Mol Pathol* 1987; 47: 300-8.
6. Benyon JC, Iredale JP, Goddard S. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology* 1996; 110: 821-31.
7. Iredale JP, Murphy G, Hembry RM. Human hepatic lipocytes synthesize tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1): implications for regulation of matrix degradation in liver. *J Clin Invest* 1992; 90: 282-7.
8. Herbst H, Wege T and Milani S. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 RNA expression in rat and human liver fibrosis. *Am J Pathol* 1997; 150: 1647-9.
9. Leyland H, Gentry J, Arthur MJP. The plasminogen-activating system in hepatic stellate cells. *Hepatology* 1996; 24: 1172-8.
10. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
11. Niemela O, Risteli J, Blake JE, Risteli L, Compton KV, Orrego H. Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease. Relation to severity, presence of hepatitis and alcohol intake. *Gastroenterology* 1990; 98: 1612-19.
12. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitz JH, Ludwig J, Okuda K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.