



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PAPEL DEL SISTEMA INMUNITARIO EN ENFERMEDAD HEPÁTICA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Ana Aleo Roselló

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

INDICE

1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
4. Objetivos.....	19
5. Materiales y Métodos.....	20
6. Resultados y Discusión	21
7. Conclusiones.....	41
8. Bibliografía.....	42



1. RESUMEN

El término enfermedad hepática se aplica a la variedad de enfermedades que impiden que el hígado funcione correctamente. Hay distintos tipos de enfermedades hepáticas y cada una conlleva síntomas, diagnóstico y tratamiento distintos. Una de las enfermedades hepáticas que más problemas provoca es la cirrosis.

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica con el fin de conocer cómo influye nuestro sistema inmunológico en enfermedades hepáticas que pueden acabar en cirrosis. Esta enfermedad puede ser producida por alcohol, ser no alcohólica o ser provocada por virus. Las principales enfermedades que producen cirrosis son la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y esteatohepatitis alcohólica, en ambas se produce acumulación de grasa en el hígado, inflamación y lesión de células hepáticas.

Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed seleccionando artículos que explican enfermedades hepáticas que cursan con cirrosis y el impacto que tiene en la población.

Se analizaron los resultados en base a varios estudios realizados y se puede comprobar que personas con un elevado consumo de alcohol, con enfermedades hepáticas sin tratar y una dieta no saludable, tienen una mayor probabilidad de padecer cirrosis.

Además, se considera que varios factores implicados podrían actuar como biomarcadores para el diagnóstico bioquímico de enfermedades hepáticas, como una elevación de ALT y AST.

2. ABSTRACT

The term liver disease applies to the variety of diseases that prevent the liver from functioning properly. There are different types of liver diseases and each one has different symptoms, diagnosis and treatment. One of the liver diseases that cause more problems is cirrhosis.

The target of this work is to carry out a bibliographic review in order to know how our immune system influences liver diseases that can end in cirrhosis. This disease can be caused by alcohol, be non-alcoholic or be caused by viruses. The main diseases that cause cirrhosis are nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and alcoholic steatohepatitis, in both there is accumulation of fat in the liver, inflammation and liver cell injury.

It has been made a search of the Pubmed database by selecting articles that explain liver diseases that present with cirrhosis and the impact it has on the population.

The results were analyzed based on several studies and it can be proven that people with a high consumption of alcohol, with untreated liver diseases and an unhealthy diet, have a higher probability of suffering from cirrhosis.

In addition, it is considered that several factors involved could act as biomarkers for the biochemical diagnosis of liver diseases, such as an elevation of ALT and AST.

3. INTRODUCCIÓN

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES E INMUNOLÓGICAS DEL HÍGADO

Las enfermedades hepáticas afectan a un 46% de la población¹. Suponen un problema de salud pública, dado que requieren de costosos tratamientos y, en muchas ocasiones, conllevan a la necesidad de recibir un trasplante de hígado. El hígado es un órgano situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal. Es esencial para llevar a cabo actividades metabólicas, almacenamiento de nutrientes y desintoxicación. El hígado funciona como un importante amortiguador entre el contenido intestinal y la circulación sistémica. El 80% del suministro de sangre hepática se administra desde el intestino a través de la vena porta; ésta sangre, que circula a baja presión, es rica en antígenos dietéticos y ambientales inofensivos, así como en moléculas de la micro flora del intestino. El hígado debe tolerar esta carga inmunogénica y, al mismo tiempo, proporcionar vigilancia inmunológica para las infecciones patógenas y las células malignas. Esta vigilancia inmunológica la hace a través de células presentadoras de antígenos y linfocitos T, B, NK, evitando así la propagación sistémica. Mantiene los niveles en sangre de nutrientes, para que éstos sean utilizados por el cerebro, músculos y otros tejidos. Es el encargado de la producción de la bilis, por lo que ayuda a transportar los desechos y a descomponer las grasas por todo el cuerpo. Además, se encarga de la síntesis de factores de coagulación^{2,3}.

La posición entre el intestino y la circulación sistémica garantiza que todas las sustancias ingeridas por vía oral, y absorbidas por el intestino tienen que pasar necesariamente por el hígado. Como resultado, el hígado ha desarrollado la capacidad no solo de recibir, procesar y almacenar sustancias, sino también de responder a moléculas antigénicas exógenas. Por lo tanto, el hígado es un mediador de la inmunidad sistémica y local innata y adaptativa⁴.

Dentro de la respuesta inmune, los mecanismos inflamatorios son cruciales para mantener la homeostasis hepática y proteger al cuerpo de patógenos, tumores y daño tisular. Estos mecanismos inician, median y resuelven las

respuestas inmunitarias locales y sistémicas, y al mismo tiempo contribuyen a la patología hepática.

El hígado en un individuo sano está compuesto por diversas poblaciones de células inmunes:

❖ Células de Kupffer, son los macrófagos residentes dentro del espacio vascular sinusoidal. Están formadas por un conjunto de PRR (receptor de reconocimiento de patrones), receptores del complemento y receptores de Fc (receptor de superficie de membrana), a través de los cuales mantienen la homeostasis hepática de microorganismos (bacterias, levaduras o parásitos) por endocitosis, y también están especializadas en la eliminación de residuos insolubles por fagocitosis. También los eritrocitos que han cumplido su función son destruidos por estas células.

❖ Células endoteliales sinusoidales forman un endotelio fenestrado parecido a un tamiz. Estas células son responsables de la eliminación por endocitosis de macromoléculas solubles y residuos coloidales.

Tanto estas células como las de Kupffer son presentadoras de antígenos, ya que expresan MHC de clase I y II (complejos de histocompatibilidad I y II).

❖ Células dendríticas (CD) son fenotípicamente inmaduras, aunque pueden estimular fuertes respuestas de células T en situaciones patogénicas. Las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígenos para la respuesta inmune.

Estas células son protectores naturales del sistema inmune, siendo las encargadas de iniciar la respuesta inmune frente a la presencia de células alteradas o a la invasión de patógenos. Al ser las principales células presentadoras de antígenos (APC) son importantes tanto en la estimulación, activación como en la regulación de la respuesta de los linfocitos T. En ausencia de estímulos externos, las CD permanecen en

estado de reposo, en el cual su capacidad de señalización hacia los linfocitos T se encuentra limitada⁵.

❖ Poblaciones de linfocitos T y B son productores de citocinas y son importantes en la respuesta inmune innata como en la adaptativa¹.

❖ Células asesinas naturales (NK) y NK con receptor T (NKT), están implicadas en la respuesta inmune innata del hígado.

❖ Células granulocíticas, como los neutrófilos, están ausentes en el hígado sano, y sólo se acumulan en respuesta a la infección y la inflamación.

❖ Células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), se definen por su capacidad para suprimir la activación de células T debido a la producción de moléculas inmunosupresoras IL10 (interleucina anti-inflamatoria), factor de crecimiento transformante (TGF) y arginasa. Estas células están presentes en el hígado sano y se expanden durante la enfermedad.

❖ Las células estrelladas: constituyen alrededor del 30% de las células no parenquimatosas. Representan el mayor contenido de vitamina A en el organismo, y la vitamina A es necesaria para el funcionamiento normal del sistema inmunitario. El retinol y sus metabolitos son necesarios para mantener la integridad y el funcionamiento de la piel y las células mucosas, actuando como una barrera y formando la primera línea de defensa del cuerpo frente a infecciones².

Cuando el hígado se lesiona, los hepatocitos dañados y las células inmunes comienzan a liberar moléculas señal que, inducen su transdiferenciación en células similares a los fibroblastos. Por lo tanto, las células estrelladas hepáticas activadas cambian de células ricas en

vitamina A en reposo a células proliferativas, fibrogénicas y contráctiles, lo que conduce a la fibrosis hepática⁶.

El hígado, principalmente a través de sus hepatocitos, es una fuente importante de proteínas implicadas en la respuesta inmune innata y adaptativa, que en la mayoría de las ocasiones se sintetizan y secretan en respuesta a diferentes citoquinas pro-inflamatorias. Entre estas proteínas se encuentran:

❖ Proteínas del sistema del complemento tiene un papel importante en la regulación de la respuesta inmune, y su activación da lugar a una amplia gama de actividades inflamatorias y citotóxicas.

❖ Receptores de reconocimiento de patrón (PRR) solubles, tales como, la proteína de unión al lipopolisacárido (LPS), la proteína de reconocimiento de peptidoglicano, y CD14 soluble, los cuales activan el complemento, inducen opsonización (proceso por el que se marca a un patógeno para la ingestión y destrucción por un fagocito) y regulan la función celular inmune.

Las células hepáticas expresan diferentes PRRs unidos a la membrana o al citoplasma celular, que reconocen distintas moléculas bacterianas y virales.

Por ejemplo, los Toll like Receptors (TLRs) detectan la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daños (DAMPs), esta detección estimularía la liberación de factores inflamatorios (citoquinas, quimioquinas) facilitando así la respuesta inflamatoria y la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa por parte del huésped³.

❖ Proteínas de fase aguda (PFA), las cuales participan en la respuesta inmune innata, y en el control del daño tisular y la reparación durante la inflamación.

El hígado también produce proteínas séricas, las cuales están involucradas en el transporte sistémico de nutrientes, en la regulación de la presión osmótica y actúa como precursores inactivos de mediadores inmunes innatos.

La estructura anatómica, las células inmunes residentes y el estado de estimulación constante en el hígado crean un entorno para las citoquinas. Este microambiente determina el equilibrio entre la tolerancia y la inflamación en el hígado sano⁸.

Este microambiente hepático puede estar influenciado por los altos niveles de grasas y carbohidratos de la dieta en el suministro de sangre hepática. Los hidratos de carbono son absorbidos por los hepatocitos y almacenados como glucógeno, mientras que las grasas alimenticias, transportadas desde el intestino, se procesan como lipoproteínas que a su vez distribuyen el colesterol y los triglicéridos en todo el cuerpo. Estos procesos metabólicos están relacionados con la inflamación hepática a través de los efectos inflamatorios. La inflamación es importante en enfermedad del hígado graso alcohólico donde se observan citoquinas pro-inflamatorias elevadas, que contribuyen a la fibrosis hepática⁸. La inflamación hepática se considera como una cascada de respuestas con el objetivo de mantener la homeostasis sistémica en individuos sanos.

En la cirrosis, las células inmunitarias del huésped son estimuladas por PAMPs y DAMPs, que producen la activación de los PRRs que conduce a la estimulación de citoquinas³.

El reconocimiento inmunitario de las bacterias y los PAMPs ocurre en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), en los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN) y en la sangre periférica. Además, las células inmunitarias ya activadas en el GALT y MLN pueden entrar en el torrente sanguíneo y propagar la respuesta inflamatoria sistémica³.

RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES (PPR): receptores tipo Toll (TLR):

Los receptores de reconocimiento de patógenos, como los receptores TLR y los receptores de tipo dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD), son responsables del reconocimiento de señales inmunogénicas, que representan un conducto principal para las alteraciones en el hígado. Los TLRs permiten distinguir PAMP que pertenecen a diferentes clases microbianas. Por ejemplo, TLR4 es capaz de reconocer lipopolisacáridos de bacterias Gram-negativas, mientras que TLR2 detecta Gram-positivas⁹.

La localización TLR dentro de la célula es importante para la accesibilidad del ligando, la tolerancia de las moléculas propias y la transducción de señalización¹¹. El reconocimiento de ellos se produce en varios compartimentos celulares (membrana plasmática, endosomas, lisosomas y los endolisosomas)¹⁰.

Como se ha comentado anteriormente, los TLR son responsables del reconocimiento de señales inmunogénicas, y pueden detectar diversas estructuras microbianas, que inducirán a la activación de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa¹⁰. Fisiológicamente, la señalización de TLR induce respuestas protectoras (eliminación de patógenos, mecanismos de regeneración y protección frente a la muerte celular), pero la señalización de TLR anormal se asocia con el daño hepático, deterioro de las respuestas regenerativas, fibrosis y hepatocarcinoma¹¹.

Los TLR se pueden agrupar en 2 categorías según su localización:

- TLR 1, 2, 4, 5, 6: se encuentran en la superficie celular
- TLR 3, 7, 8 y 9: se encuentran intracelularmente y son detectores de ácidos nucleicos.

Los TLRs que tienen un papel importante en NASH son TLR 2,4 y 9¹².

TLR2: responde predominantemente a los componentes de la pared celular de bacterias Gram-positivas.

TLR4: se relaciona con la inflamación y fibrogénesis en el hígado. Las células de Kupffer, a través de TLR4, contribuyen a la activación de muchas enfermedades hepáticas. La unión de LPS a TLR4 en KC, induce la producción de citoquinas inflamatorias y tipo I de IFN (interferón), contribuyendo al daño tisular, aumento en la infiltración de leucocitos y secreción de citoquinas profibrogénicas. De hecho, la inactivación de TLR4 conduce a la atenuación de la esteatosis y la NASH¹².

TLR9: es inducido por la activación de ADN nuclear. TLR9 ha sido implicado en NASH ya que es capaz de unirse a los oligonucleótidos CpG, contenidos por el ADN de las bacterias derivadas del intestino. Una vez se produce ésta unión, se activa el sistema inmune y se liberan citoquinas proinflamatorias y óxido nítrico, entre otros⁴.

Los lipopolisacáridos y otros productos bacterianos derivados del intestino, secundarios a la translocación bacteriana, pueden estimular TLR en el hígado. La activación de TLR en este contexto, da lugar al desarrollo de enfermedades hepáticas agudas y crónicas⁴.

INMUNIDAD HEPÁTICA

El sistema inmunitario es un conjunto de procesos biológicos producidos en el interior de un organismo que permite mantener la homeostasis distinguiendo lo propio de lo ajeno y eliminando del cuerpo las moléculas o las células extrañas nocivas. Este sistema también puede reconocer y destruir células anormales derivadas de los tejidos del huésped. Cualquier molécula capaz de ser reconocida por el sistema inmunitario se considera un antígeno (Ag). El sistema inmunitario se activa cuando un antígeno es reconocido por los Ac circulantes¹².

La inmunidad innata, también llamada inmunidad natural o inespecífica, es eficaz sin la exposición previa a un Ag, es decir, no necesita que ese antígeno haya sido reconocido previamente. Esta respuesta suele desencadenarse cuando los microbios son identificados por los descritos receptores de reconocimiento de patrones o cuando células dañadas, lesionadas o estresadas envían señales de alarma¹⁴.

Sus componentes incluyen: células fagocíticas, células natural killer (NK) y leucocitos polimorfonucleares

Inmunidad adquirida, inmunidad adaptativa o también llamada memoria inmunológica, requiere la exposición previa a un Ag y, por lo tanto, lleva tiempo desarrollarla después de un encuentro inicial con un patógeno nuevo. Después de eso, la respuesta es rápida.

Los componentes incluyen: células T, células B

Las células B y T actúan destruyendo a los invasores. Las células presentadoras de antígenos (ACP) son necesarias para presentar los Ag a las células T.

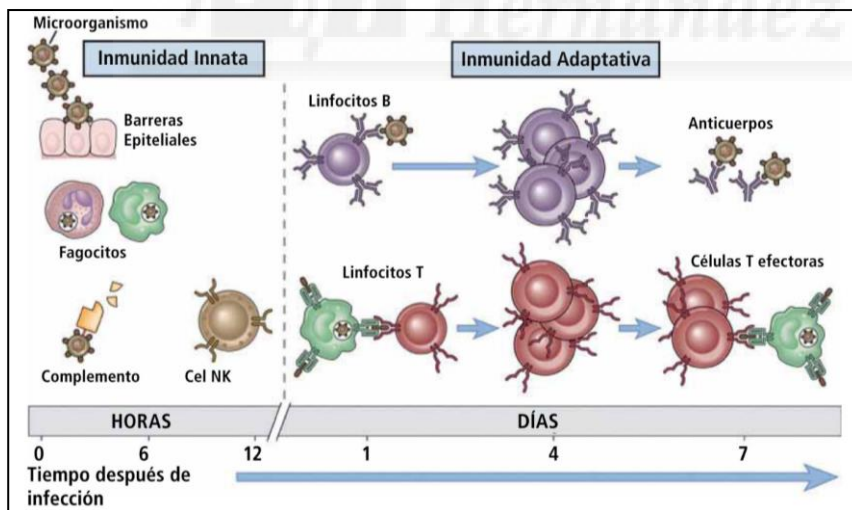


Figura 1. Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa. Tomado de Abbas y colaboradores, *Inmunología Celular y Molecular*, ed. Elsevier, 2015.

El sistema inmune hepático debe ser capaz de producir respuestas rápidas y controladas a células tumorales y microorganismos patógenos ya que muchos

patógenos (virus, bacterias y parásitos), se dirigen al hígado. Por tanto, la inmunidad local es esencial para detectar y eliminar esos patógenos².

ALTERACIONES PATOLÓGICAS HEPÁTICAS: CIRROSIS

El término cirrosis proviene de la palabra griega *kippós-kitplvos*, que significa color amarillo¹⁵. La cirrosis es una enfermedad crónica del hígado que afecta al 4,5-9% de la población¹⁶ y que aparece en los estadios finales de distintas enfermedades que afectan al hígado. Se produce una alteración hepática, disminuyendo el parénquima y masa funcional hepática, por lo que se ve afectada la circulación sanguínea del órgano¹³. Esta enfermedad supone una elevada mortalidad en España (1-2% de la población), en los varones la prevalencia es dos veces mayor que en las mujeres y es más frecuente en los varones a partir de los 50 años. La causa más común de la cirrosis es el alcoholismo, seguido de las hepatitis virales, pero sólo un 12% de los pacientes alcohólicos desarrollan la enfermedad.

La cirrosis se caracteriza por una fase asintomática, llamada fase de compensación, seguida de una rápida progresión por el desarrollo de complicaciones, como la encefalopatía hepática o rupturas de varices esofágicas. En la fase aguda de la enfermedad, se pueden dar complicaciones más graves como el síndrome hepatopulmonar o síndrome hepatorenal.

El hígado está constantemente expuesto a una corriente de bacterias con potencial inflamatorio. Estas moléculas, que derivan del intestino, deben ser toleradas por el sistema inmune hepático, que, al mismo tiempo, está preparado para responder al peligro. La actividad de remodelación metabólica y tisular en constante cambio, combinada con la exposición regular a productos microbianos, produce una inflamación persistente y regulada².

Además, está continuamente expuesto a antígenos del intestino a través de la vena porta, ya que las células endoteliales sinusoidales del parénquima hepático se caracterizan por la falta de la membrana basal. Por lo tanto, el

hígado contiene un repertorio celular especializado capaz de degradar y eliminar toxinas, antígenos exógenos y agentes infecciosos. Esta experiencia permite lograr una tolerancia inmune, evitando la sobre activación del sistema inmune o, por el contrario, para cambiar la respuesta tolerante a un estado de respuesta cuando se lo exija⁴.

La translocación de grandes cantidades de productos derivados del intestino generalmente se previene con sistemas de barrera proporcionados por células epiteliales intestinales⁴. Cuando la alteración de la barrera intestinal da como resultado un intestino permeable, las bacterias y los productos bacterianos migran fácilmente a los ganglios linfáticos mesentéricos y al hígado. Esta translocación bacteriana puede perjudicar la homeostasis hepática y desencadenar la inflamación del hígado, induciendo la respuesta inmune innata⁹.

Estos procesos inflamatorios actúan de una manera estrictamente controlada, y se estimulan a una actividad adicional sólo cuando se requiere que el hígado se libere de patógenos hepatotropos, células malignas o productos tóxicos de la actividad metabólica.

La enfermedad se produce cuando la inflamación se desregula y, por tanto, no se eliminan dichos estímulos peligrosos y se produce una infección crónica, autoinmunidad o crecimiento tumoral. Esto está asociado con la inflamación patológica crónica y la homeostasis del tejido alterado, que produce una acumulación progresiva de fibras de colágeno en el parénquima hepático llamada fibrosis y cuyo estadio final es la cirrosis hepática^{2,3}.

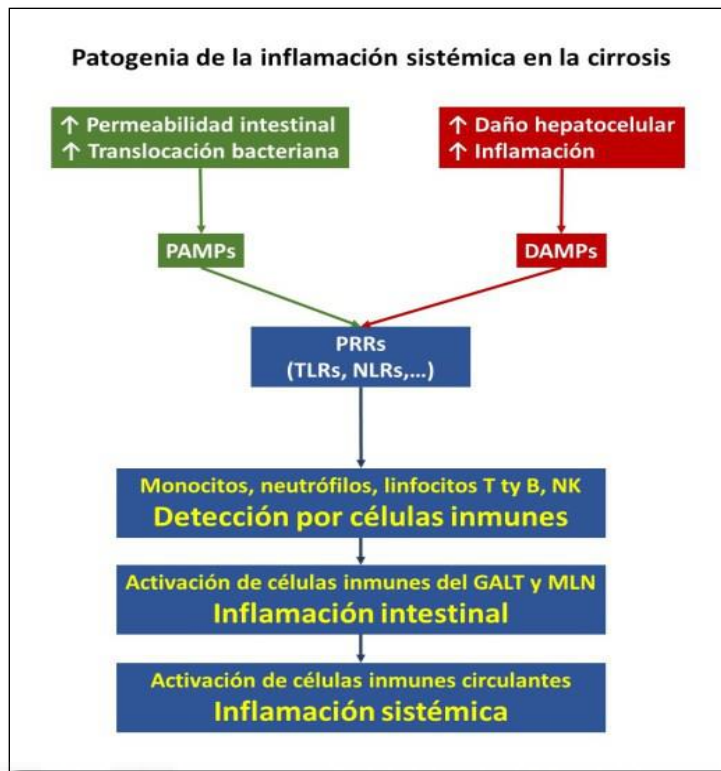


Figura 2. Patogenia de la inflamación sistémica en la cirrosis. Los PRRs reconocen PAMPs y DAMPs (activados por un aumento de la permeabilidad intestinal y un aumento del daño hepatocelular) por lo que activa la respuesta inmune y se produce el proceso inflamatorio. Tomado de *Nature Immunology*³.

La cirrosis, como se ha comentado anteriormente, tiene distintas causas, que podemos agrupar en dos principales:

Cirrosis alcohólica: constituye el estadio evolutivo final de la hepatitis alcohólica (inflamación del hígado producida por un consumo excesivo de alcohol).

Cirrosis no alcohólica: se define como el estadio final de la enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico y engloba múltiples y variadas afecciones hepáticas que afectan a las personas que beben muy poco o nada de alcohol. La principal característica de la enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico (NASH) es una gran acumulación de grasa en las células del hígado¹⁶.

La cirrosis puede dar lugar a complicaciones que incluyen¹⁶:

- ❖ La ascitis: acumulación excesiva de líquido en el abdomen.
- ❖ La encefalopatía hepática: que cursa con desorientación, somnolencia y balbuceo.
- ❖ Cáncer de hígado: hepatocarcinoma
- ❖ Hemorragia por rupturas de varices esofágicas
- ❖ Insuficiencia hepática: esto se produce en etapas finales, ya que significa que el hígado ha dejado de funcionar. Se requiere de un trasplante inmediato.

MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal consiste en una mezcla de microbios con composición diferente a través del tracto gastrointestinal y diferencias cuantitativas y cualitativas entre los individuos y particularmente entre las especies.

El tracto gastrointestinal está constantemente expuesto a microorganismos. Las bacterias que se desplazan más fácilmente son patógenos intracelulares facultativos (*Salmonella*, *Listeria*) que resisten la muerte por fagocitos hasta cierto punto. Por el contrario, las especies entéricas normales se matan fácilmente después de la fagocitosis, sobreviviendo solo cuando las defensas del huésped están dañadas¹⁸.

Se ha demostrado que las bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae), enterococos y otros estreptococos son los más comunes en la translocación a MLN. Estas especies son las que con mayor frecuencia causan infección en pacientes con cirrosis. Las cepas especiales de *E. coli* se translocan más eficientemente, debido a una mayor capacidad para adherirse a la mucosa intestinal²⁰.

En el tracto intestinal, el número de bacterias anaerobias es mucho mayor que el de bacterias aeróbicas, a pesar de esto, las bacterias anaerobias se desplazan con menos frecuencia que las aeróbicas. Además, las bacterias anaeróbicas limitan la colonización y el sobrecrecimiento de otros microbios

potencialmente invasivos, limitando así las bacterias potencialmente patógenas. El sobrecrecimiento bacteriano es uno de los principales factores que promueven la translocación bacteriana. Este sobrecrecimiento está asociado con una disminución de la motilidad de intestino delgado y con una disminución de tránsito intestinal¹⁷.

Mucosa intestinal

La barrera de la mucosa intestinal, formada por mucinas, incluye medidas preventivas secretoras y físicas contra los microbios. Las mucinas, son las células de la mucosa intestinal, son segregadas por células epiteliales, crean una capa gruesa de glicoproteínas cargadas negativamente ancladas a la membrana que previene el contacto directo de las bacterias con la membrana del microbio¹⁸.

Secreciones de la mucosa son ricas en anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) que unen y agregan bacterias eficazmente para prevenir la adherencia y la colonización de la mucosa. Esta IgA secretora de la mucosa no sólo previene la entrada microbiana, sino que también neutraliza las toxinas y los organismos infecciosos. La IgA es secretada por células plasmáticas derivadas de células B que se dirigen a la lámina propia¹⁸.

La bilis inhibe el sobrecrecimiento bacteriano, ejerce acciones detergentes con efectos antiadherentes, y se une y neutraliza las endotoxinas. Por lo tanto, la ausencia de bilis en el intestino facilita la translocación bacteriana¹⁷.

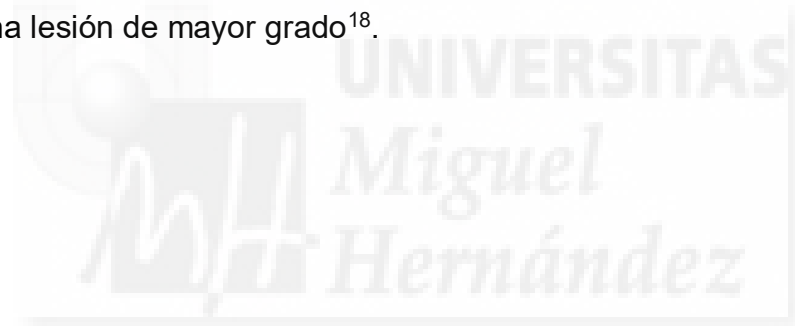
En la cirrosis con hipertensión portal, se altera la microcirculación en la mucosa intestinal, lo que resulta en una reducción del flujo sanguíneo de la mucosa que conduce a congestión, edema, isquemia y potencialmente a erosiones y alteración de la integridad de la mucosa¹⁸.

También afecta a la permeabilidad el daño oxidativo de la mucosa intestinal, producido por el aumento de la peroxidación lipídica y la alteración de la

función mitocondrial del enterocito, así como el aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico²⁰.

El óxido nítrico (NO), está implicado en el mantenimiento de la barrera intestinal, la eliminación bacteriana, en la integridad intestinal, la función de los macrófagos y la liberación de citoquinas. Sin embargo, su función en la BT depende de factores como el estadio de la enfermedad hepática, el sitio de producción de NO y las alteraciones hemodinámicas. Además, el NO influye en la maduración y diferenciación de células dendríticas y, por lo tanto, está implicado en el inicio de respuesta inmune adaptativa¹⁷.

La inhibición no específica de la síntesis de NO da lugar a una mayor permeabilidad del epitelio ileal y la administración de un donante de NO mejora la hiperpermeabilidad de la mucosa intestinal. A concentraciones elevadas, se produce una lesión de mayor grado¹⁸.



4. OBJETIVOS

El objetivo central de esta revisión es la realización de una búsqueda bibliográfica sobre el funcionamiento del sistema inmunitario en las enfermedades hepáticas, así como la nueva descripción de la participación de la microbiota intestinal en patogenicidad hepática. Dentro de estas, desarrollaré la estatohepatitis alcohólica y no alcohólica, así como el carcinoma hepatocelular, y revisaré los nuevos avances para tratamiento de estas enfermedades.

Podemos desglosar el objetivo central en tres objetivos específicos:

- Analizar las distintas enfermedades hepáticas que cursan con cirrosis y el papel del sistema inmunitario en su patogénesis y desarrollo.
- Estudiar el efecto de la traslocación bacteriana en el desarrollo de la cirrosis.
- Revisar avances en investigación, diagnóstico y tratamiento de hepatopatías cirróticas.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología empleada para la revisión de este trabajo se ha basado en la búsqueda de libros especializados en el área de la Inmunología en el hígado y artículos científicos obtenidos de la base de datos Medline a través del buscador Pubmed y Google Académico.

Para conseguir la información, la estrategia de búsqueda ha consistido en el uso de descriptores, palabras clave que nos permiten localizar la información específica. A través de la base de datos Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) se han introducido palabras clave en español, obteniendo el descriptor equivalente en inglés: Medical Subject Headings (MeSH), y éstos fueron los descriptores utilizados en la base de datos Pubmed.

Una vez obtenidos dichos descriptores, se añadieron filtros de fechas de publicación, tipo de publicación y tipos de artículos.

También se añadieron criterios de inclusión y criterios de exclusión para conseguir una búsqueda correcta de los artículos a incluir en el trabajo:

Criterios de inclusión en artículos científicos:

- Revisiones que se centren en cirrosis y no en otros síndromes relacionados.
- Estudios científicos basados en seres humanos y animales.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no contengan las palabras clave.
- Enfermedades hepáticas que no desencadenen o sean consecuencia de la cirrosis.

MeSH terms (palabras clave):

- | | |
|-------------------------------------|--|
| * <i>Cirrhosis, liver</i> | * <i>Hepatitis, alcoholic</i> |
| * <i>Immune system</i> | * <i>Non alcoholic steatohepatitis</i> |
| * <i>Inflammation</i> | * <i>Cytokines</i> |
| * <i>Carcinoma, hepatocellular,</i> | * <i>Macrophage</i> |

* *NAFLD*

* *Adaptive immunity*

* *Cirrosis liver, treatment*

* *Humans*

6. RESULTADOS y DISCUSIÓN

INMUNIDAD EN LA CIRROSIS

El tracto intestinal es un órgano inmune activo, que contiene todo tipo de leucocitos involucrados en la respuesta inmune. El sistema inmune de la mucosa intestinal consiste en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el órgano inmunológico más grande del cuerpo, que comprende cuatro compartimentos linfoides: parches de Peyer, linfocitos de lámina propia (células dendríticas), linfocitos intraepiteliales y ganglio linfático mesentérico (MLN, permiten la interacción entre antígenos y linfocitos). La colonización microbiana en el tracto gastrointestinal, modifica la composición de GALT. Los comensales intestinales interactúan con el epitelio intestinal y desencadenan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. La desnutrición y la malnutrición suprimen el sistema inmunitario y aumentan la susceptibilidad a las infecciones¹⁹. Las bacterias se pueden detectar en el tejido intestinal subyacente sin lesión asociada, ya que, los microorganismos se eliminan eficazmente por los fagocitos¹⁷.

-INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata se desencadena tras el reconocimiento de bacterias y produce la liberación de citoquinas, que conduce a la destrucción de la bacteria por células mononucleares. En la mucosa del intestino, los monocitos y, en particular, las CD son los encargados de proporcionar una amplia protección innata contra los microorganismos¹⁸.

La activación de esta inmunidad depende del PAMP, reconocidos por la mayoría de las células mononucleares por receptores de reconocimiento de

patrones. Estos incluyen los TLR. La estimulación de TLR por PAMP conduce a la activación de vías de señalización²⁰.

En respuesta a los componentes bacterianos, las células epiteliales intestinales liberan quimiocinas que reclutan células dendríticas en la mucosa, toman muestras de antígenos microbianos y regresan a los folículos linfoides más profundos en la mucosa intestinal o en el MLN, donde presentan antígenos a las células B y T del sistema inmune adaptativo. Todo este proceso proporciona un vínculo entre el sistema inmune innato y el sistema adaptativo²⁰.

Todos los agonistas de TLR inducen la secreción del TNF por los monocitos. Se ha observado una mayor producción de TNF por MLN en la cirrosis terminal y se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones bacterianas después del trasplante hepático¹⁸.

A pesar de todo lo explicado, la activación de TLR no conlleva a la muerte bacteriana o neutralización del patógeno. La respuesta inmune innata en pacientes con cirrosis, se ve afectada debido a la disminución de la capacidad fagocítica y muerte.

-INMUNIDAD ADQUIRIDA

La presentación de antígenos bacterianos a las células dendríticas, se pueden realizar por 2 mecanismos:

- Indirecto: mediante células M, que son células específicas de la capa epitelial que residen en los folículos linfoides y los antígenos lumbales de la endocitosis los transportan a los CD y macrófagos locales (células presentadoras de antígeno).
- Directo: mediante células presentadoras de antígenos (APC) locales que captan antígenos lumbales que se encuentran en las células epiteliales.

Las APC presentan péptidos antigénicos de microbios capturados a los linfocitos B y T localmente (en el intestino) o en el MLN. Las APC determinan la clase de respuesta inmune activando las células T helper (Th) vírgenes para convertirse en Th1, Th2 efectoras o un fenotipo mixto. Éstas células T se liberan al torrente sanguíneo y regresan a través del endotelio vascular intestinal para poblar la lámina propia¹⁸.

La presentación de antígenos a las células B desencadena la producción de IgA protectora de la mucosa. La activación de las células T intestinales es crítica para mantener la inmunidad humoral contra la translocación de bacterias entéricas²². Los mecanismos por los cuales las células T ayudan a mantener la barrera de la mucosa incluye la activación y producción de células B dependientes de células T y la producción de quimiocinas y citosinas, mediante los cuales, se reclutan y activan macrófagos y neutrófilos. Las células T expuestas al antígeno en los parches de Peyer, migran a la lámina propia y al epitelio, donde maduran en células T citotóxicas, proporcionando otro mecanismo para evitar los ataques microbianos.

Las bacterias transportadas a MLN por las CD producen una respuesta inmune local y normalmente son eliminadas por células mononucleares, sin inducir inmunidad sistémica o inflamación intestinal¹⁸. Por lo tanto, la BT solo puede volverse clínicamente significativa si falla de mecanismos de defensa inmune locales o sistémicos. Sin embargo, si la carga de LPS en la mucosa es muy alta, se reclutan DC y otros monocitos y neutrófilos, aumentando la permeabilidad epitelial asociada con la liberación de citoquinas, del TNF y el interferón gamma²².

ENFERMEDADES HEPÁTICAS QUE CURSAN CON CIRROSIS

Como se ha comentado, distintas enfermedades hepáticas cursan con una fase tardía que es la cirrosis. Una de las estrategias de búsqueda de tratamiento frente a enfermedades hepáticas pasa por el conocimiento profundo del funcionamiento del sistema inmunitario en el hígado. Esto se debe al componente inflamatorio con el que cursan estas enfermedades y que supone

una diana terapéutica fundamental para dicho tratamiento. Voy a analizar qué cambios fisiológicos e inmunológicos ocurren en distintas enfermedades hepáticas.

o ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (NASH)

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) representa un conjunto de patologías que comienzan con la acumulación de grasa en el hígado, acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos. Esta patología puede evolucionar en esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en la que además de acumulación de grasa en el hígado, hay inflamación y lesión de las células hepáticas⁴.

La esteatohepatitis no alcohólica (*Non Alcoholic Steatohepatitis*, NASH) se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico, por lo que tiene una estrecha correlación con el deterioro metabólico sistémico, como la adiposidad visceral, la hiperinsulinemia o diabetes, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Se asocia con una mayor prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes²⁴.

La población de linfocitos T (leucocitos CD3+) en el hígado, es relativamente estable en NASH. Sin embargo, se ha descrito una variación de los diversos subtipos en NASH. Entre ellos, las células CD4+, las cuales presentan un desequilibrio entre el perfil de linfocitos Th1 y Th2, hay un cambio hacia las citoquinas Th1 proinflamatorias en comparación con las Th2 antiinflamatorias, particularmente en el tejido adiposo visceral. También se observó un agotamiento específico y reversible del hígado de las células T reguladoras (Tregs) bajo una dieta alta en grasas, ésta disminución de Treg en NASH puede explicarse por la regulación negativa inducida por las células dendríticas²³.

En estudios preclínicos y clínicos de la enfermedad, se describió un aumento de las células Th17 junto con una regulación al alza de los genes relacionados con Th17. Además, la interleucina 17 (IL17) pareció ser crucial en la inducción

de la lesión hepática y está implicada en el daño metabólico al interferir con la vía de señalización de la insulina²³. La estimulación del Th17 ocurre a través de la interacción entre el hígado y el tejido adiposo. De hecho, la leptina, una adipocina anorexígena y proinflamatoria que aumenta en la obesidad, es capaz de aumentar Th17.

Por lo tanto, una alteración del equilibrio entre linfocitos Tregs y Th17 es potencialmente relevante para el inicio y desarrollo de NASH.

En los ratones obesos deficientes en leptina, el agotamiento de Tregs conduce a un aumento en el nivel de glucosa en sangre en ayunas, sensibilidad a la insulina y deterioro renal, mientras que la transferencia adoptiva Tregs mejora la resistencia a la insulina²⁴.

Un papel relevante en la patogénesis de NASH son los mediadores derivados del tejido adiposo, como la adiponectina y la leptina, y otras moléculas como la grelina, la visfatina y la resistina²⁵. La adiponectina y la leptina son producidas principalmente por el tejido adiposo y:

o La adiponectina, actúa como un mediador de insulina y un mediador antiinflamatorio. Se ha encontrado que la hipoadiponectinemia está asociada con el síndrome metabólico. La adiponectina ejerce su función antiinflamatoria inhibiendo las citoquinas proinflamatorias (TNF- α) y estimulando las citoquinas antiinflamatorias (IL-10 secretada por KC). La adiponectina también atenúa el estrés oxidativo y la fibrogénesis²⁵.

o Leptina, es una hormona involucrada en la regulación del peso corporal, a través de la regulación del apetito y la termogénesis. La hiperleptinemia está correlacionada con la obesidad y puede favorecer los mecanismos proinflamatorios. Puede inducir una proliferación de células Th1 en el tejido adiposo.

o Resistina, producida por tejido adiposo y macrófagos, está involucrada en la resistencia a la insulina, es proinflamatoria y pro-fibrogénico²⁵. Se ha

correlacionado con la progresión del daño hepático en NAFLD y con la aparición de NASH²³.

o La grelina es un péptido intestinal que participa en la regulación de la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. La grelina tiene efectos protectores sobre el hígado y se han encontrado niveles reducidos de esta hormona en pacientes con NAFLD²³.

Los pacientes con NASH muestran una adiponectina más baja, niveles más altos de leptina y resisitina y niveles de grelina inalterados en comparación con los sujetos de control.

La activación de las KCs y el reclutamiento de macrófagos derivados de la sangre en el hígado enfermo, se han identificado como elementos clave para el inicio y la progresión de la enfermedad. Esas células podrían activarse mediante modificaciones de la flora intestinal y de la función de barrera intestinal²⁶.

Los macrófagos del tejido adiposo y sus productos secretores en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico, induce resistencia a la insulina y un mayor riesgo de esteatosis hepática. Pueden activarse como el M1 proinflamatorio "activado clásicamente" o como el M2 antiinflamatorio "activado alternativamente"^{23,26}.

El bloqueo del reclutamiento de monocitos en el hígado o el agotamiento de los macrófagos hepáticos reduce la esteatohepatitis en varios modelos animales de lesión hepática²³. Los macrófagos reguladores o alternativamente activados (M2) inducen la apoptosis de los macrófagos M1 para mejorar la NASH, lo que indica que la activación de macrófagos alternativos tiene un papel protector en la progresión de NASH²⁷.

El sistema inmune innato que, en condiciones fisiológicas, mantiene la homeostasis y el tejido, puede sufrir una sobre activación, y desencadenar una inflamación perjudicial, que produce inicialmente un bajo grado de lesiones

inflamatorias en tejidos y órganos, y finalmente puede llegar a producir fibrosis y carcinogénesis. Un papel clave de NAFLD es la endotoxina derivada del intestino (componente de la pared de las bacterias Gram-negativas). Estas junto a los lipopolisacáridos y otros productos bacterianos llegan al hígado desde el intestino al interrumpir la mucosa del colon. Todo este proceso hace que se agudice la enfermedad. Sin tratamiento, NASH puede progresar a la cirrosis y el carcinoma hepatocelular a través de la fibrosis²⁷.

Función de las KC en NAFLD:

Las células KCs están implicadas en NAFLD, tanto en el inicio de la enfermedad como en su progresión. Se ha demostrado una evolución rápida de la esteatosis hepática en pacientes con una dieta rica en grasas y la activación inflamatoria de KC.

Al comienzo de la enfermedad, las KC pueden ser activada por PAMPs o directamente a través de la absorción o la metabolización de lípidos tóxicos reconocidos como partículas extrañas. Con la progresión de la enfermedad hepática, la activación de KC también puede asociarse a la presencia de moléculas endógenas liberadas por hepatocitos adyacentes dañados que constituyen patrones moleculares asociados a daños endógenos (DAMP). PAMPs y DAMPs son capaces de activar varios TLR, siendo en muchas ocasiones los responsables de la reacción inflamatoria en diferentes etapas de la enfermedad⁸.

La activación de TLRs no ocurre en condiciones fisiológicas, a la inversa, cuando se produce un cambio ambiental induce lesión tisular y muerte celular, las DAMP pueden unirse a TLR e inducir su activación⁹. La activación de los PRR conduce a la producción de citocinas, lo que contribuye a la lesión hepática y las complicaciones metabólicas.

Las KCs entran primero en contacto con material inmunorreactivo exógeno o señales endógenas que fagocitan, procesan y presentan el antígeno, y secretan diversos mediadores proinflamatorios como citocinas, prostanoïdes,

óxido nítrico y compuestos intermedios de oxígeno reactivo.

Después de la activación, las KCs pueden o bien evitar la intensificación de la respuesta inflamatoria (a través del control de la inmunidad adaptativa) o, por el contrario, fracasar a la hora de detener la inflamación, reconocer y eliminar el patógeno que está causando el daño⁴.

La enfermedad NAFLD puede tener un curso desfavorable dada la posible evolución a la cirrosis y el carcinoma hepatocelular y puede constituir una indicación para el trasplante de hígado²³.

o ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA (*Alcoholic Steatohepatitis* (ASH/EHA))

La EHA presenta un amplio espectro que va desde el hígado graso simple hasta las formas más graves de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis alcohólica (HA), la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC)²⁸.

Factores de riesgo	Comorbilidad
<ul style="list-style-type: none">▪ Sexo femenino▪ Obesidad▪ Tabaquismo▪ Dieta▪ Patrón de ingesta▪ Polimorfismos	<ul style="list-style-type: none">▪ Hepatitis viral▪ Hemocromatosis▪ VIH

Figura 3: Factores de riesgo, comorbilidad y progresión de la enfermedad²⁸.

El alcohol es el causante del 65% de las cirrosis que se diagnostican en España, con una proporción varón/mujer de 2,5/1. Alrededor del 30% de los bebedores desarrolla formas más graves de EHA, como fibrosis y cirrosis²⁹.

El alcohol es primariamente oxidado, siendo convertido en acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa en el citosol, por citocromo P450 en los microsomas y por catalasa en los peroxisomas. El metabolismo del alcohol genera especies reactivas de oxígeno y causa peroxidación lipídica, disminución del glutatión mitocondrial y de la S-adenosilmetionina. Todos estos productos llevan a la lesión en los hepatocitos.

El acetaldehído es un compuesto reactivo altamente tóxico para los hepatocitos²⁹. Los productos de la peroxidación lipídica se pueden combinar con acetaldehído y con las proteínas para producir neoantígenos, que estimulan la respuesta autoinmune aumentando la presencia de los linfocitos B y T. El alcohol promueve la translocación de lipopolisacáridos desde el lumen del intestino delgado y grueso hasta llegar al hígado vía porta²⁸.

Las consecuencias del metabolismo del alcohol por las vías oxidativas, que pueden contribuir en varios grados de daño hepático son: generación de acetaldehído; cambios en el estado redox del hepatocito; formación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno; estrés oxidativo o formación de acetato²⁸.

La cantidad de alcohol ingerida es el factor más importante para el desarrollo de EHA. La lesión hepática que caracteriza la cirrosis no guarda relación con el tipo de bebida, sino con su graduación alcohólica. El riesgo de progresar a cirrosis se incrementa con la ingestión de 60,80 gramos al día de alcohol por diez años o más en hombres y 20 gramos al día en mujeres. Sin embargo, aun bebiendo a esos niveles, sólo entre el 6 a 40% desarrolla cirrosis^{28,29}.

La abstinencia de alcohol en pequeñas series no garantiza la recuperación completa. Sólo el 27% de los pacientes con abstinencia tuvo una normalización histológica, mientras que 18% progresó a cirrosis; el resto de los pacientes tuvo hepatitis alcohólica persistente cuando fue seguido durante más de 18 meses²⁹.

La obesidad es otro factor importante que acelera la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis en la EHA. Los alcohólicos obesos tienen más daño hepático que los de peso normal. Los estudios experimentales indican que los efectos sinérgicos de la obesidad y el alcohol involucran la activación de macrófagos M1- proinflamatorios y la resistencia a la insulina y adiponectina⁴.

El proceso inmunológico de la EHA es muy similar al de NASH, con la particularidad que, en pacientes con hepatopatías alcohólicas, los macrófagos están enriquecidos en los conductos porta, y los biomarcadores relacionados con macrófagos aumentan en la circulación, lo que lleva a los macrófagos

hepáticos a promover la inflamación en la lesión hepática inducida por el alcohol²⁸.

Esto podría ser relevante en la hepatitis alcohólica grave, en la que el aumento de la permeabilidad intestinal y los altos niveles de endotoxinas en el portal resultan en una estimulación de las células de Kupffer²⁶.

o **CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)**

El desarrollo de un carcinoma hepatocelular es frecuente en la evolución de los pacientes con cirrosis hepática. Una vez diagnosticada la cirrosis, la posibilidad de desarrollar un carcinoma hepatocelular es del 20% a los cinco años.

La cirrosis hepática alcohólica es un factor importante de riesgo para el carcinoma hepático celular. Los mecanismos que contribuyen al desarrollo incluyen el acortamiento de los telómeros (que inducen a inestabilidad cromosómica), alteraciones del micro y macro ambiente que promueven la supervivencia, proliferación de las células tumorales, formación del acetaldehído por la oxidación del alcohol, que es un carcinógeno con propiedades mutagénicas a activación del CYP2E1, que metaboliza muchos de los compuestos procarcinogénicos y el efecto inmunosupresor del alcohol^{28,29}.

Puesto que este tipo de carcinoma se produce frecuentemente sobre una cirrosis, sus manifestaciones clínicas suelen superponerse. El pronóstico de estos enfermos depende de la evolución de la cirrosis en el momento en que se diagnostica el cáncer. Si la reserva funcional hepática es buena y el carcinoma hepatocelular es asintomático, el paciente puede sobrevivir varios años.

Macrófagos hepáticos en cáncer de hígado

En el CHC se observan acumulaciones densas de macrófagos asociados a tumores (TAM) mediante tinciones inmunohistoquímicas para CD68 o CD14. Los números de TAM así como los biomarcadores relacionados con macrófagos se correlacionan con la progresión del CHC y la supervivencia²⁶.

Es importante destacar que los macrófagos asociados a CHC típicamente expresan PD-L1, también conocido como CD274 o B7 homólogo 1 (B7-H1), por el cual suprimen las respuestas de células T citotóxicas antitumorales²⁶. Por lo tanto, en CHC, los TAM promueven el crecimiento tumoral y la formación de metástasis al actuar como "células supresoras derivadas de mieloides" (MDSC) que suprimen las respuestas de las células T y proporcionan citoquinas y factores de crecimiento, que favorecen la proliferación de células tumorales y la angiogénesis de células cancerosas³⁰.

Debido a que la progresión de las enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis) y la formación de tumores generalmente se produce en paralelo, es intrínsecamente difícil descubrir si los macrófagos hepáticos proporcionan un microambiente inflamatorio propenso a tumores o en qué punto responden a las señales derivadas del tumor para facilitar activamente el crecimiento y la propagación de CHC²⁶.

TRANSLOCACIÓN BACTERIANA EN LA CIRROSIS

La translocación bacteriana (BT) se define como la migración de bacterias o productos bacterianos del lumen intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos (MLN) u otros órganos y sitios extra intestinales, representa una alteración del equilibrio normal entre el individuo y la microbiota, que conduce a una autodestrucción, perpetuando la respuesta inflamatoria y, finalmente, a la infección¹⁸.

La translocación de grandes cantidades de productos derivados del intestino generalmente se previene con sistemas de barrera proporcionados por células epiteliales intestinales. Cuando la alteración de la barrera intestinal da como resultado un intestino permeable, las bacterias y los productos bacterianos migran fácilmente a los ganglios linfáticos mesentéricos y al hígado. Esta translocación bacteriana puede afectar la homeostasis hepática y desencadenar la inflamación del hígado, induciendo la respuesta inmune innata⁴. Los ganglios mesentéricos permiten la interacción entre el antígeno y los linfocitos.

Los pacientes con cirrosis presentan alteraciones en la función motriz coordinada del intestino delgado, lo que genera un retraso en el tránsito intestinal y favorece el sobrecrecimiento de las enterobacterias en la luz del intestino. Se ha propuesto que el estrés oxidativo en la pared intestinal, el aumento de la actividad de las catecolaminas, la elevada actividad del sistema nervioso simpático y la elevada producción de óxido nítrico son algunos de los factores que podrían favorecer el sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con cirrosis³¹. En pacientes cirróticos existe una tasa elevada de translocación bacteriana a los ganglios linfáticos mesentéricos y un aumento de la permeabilidad intestinal, secundaria al daño en la barrera intestinal³¹.

No obstante, el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de la permeabilidad intestinal, en un individuo inmunocompetente no es suficiente para que se produzca la translocación bacteriana, ya que el sistema inmunitario es capaz de captar las bacterias y transportarlas al ganglio linfático mesentérico de drenaje, donde se activa una respuesta inmunitaria local que evita su proliferación de los microorganismos y su posterior entrada en la circulación. Sin embargo, la reducida capacidad bacteriostática y opsónica en el suero, podría favorecer la llegada de estas bacterias al ganglio linfático mesentérico y su paso a la circulación³¹. La translocación bacteriana produce una alteración de la microbiota normal del individuo.

Marcadores de translocación bacteriana

Los marcadores de BT son la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). La PCR es producida por los hepatocitos y, por lo tanto, su producción puede estar regulada negativamente en la insuficiencia hepática crónica avanzada. Por otro lado, la PCR es promovida por IL-6, una interleucina proinflamatoria regulada positivamente en la hepatopatía avanzada. Por tanto, se puede decir que su valor refleja el grado de inflamación sistémica, independientemente de la causa subyacente. Se ha encontrado que los niveles de este marcador eran más altos en los pacientes que desarrollaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección y hepatitis alcohólica.

La PCT es una prohormona que tiene una secuencia idéntica a la calcitonina. Esta prohormona es dividida intracelularmente originando tres moléculas, que son calcitonina, calcitina y aminoprocaltitonina. La totalidad de la procalcitonina es convertida en calcitonina, cuya concentración plasmática normal es menor de 0.5 ng/mL. En condiciones metabólicas normales la procalcitonina hormonalmente activa es producida y secretada en la glándula tiroides. En caso de infecciones y respuesta inflamatoria, otras células parenquimatosas activadas por los macrófagos y monocitos de varios órganos sintetizan y liberan procalcitonina.

La sensibilidad de la PCT fue bastante inferior en comparación con la PCR, sin embargo, la combinación de PCR y PCT ofreció un aumento en la sensibilidad. Un estudio retrospectivo que incluyó 149 pacientes con cirrosis descompensada, informó que los pacientes con infección mostraron concentraciones de PCR superiores a 59,4 mg / L y linfopenia ($\leq 900 / \text{mm}^3$).

El LPS es la endotoxina componente principal de bacterias Gram negativas y es un marcador BT cuando se detecta en la circulación sistémica. Estudios iniciales en el área demostraron que los niveles plasmáticos de LPS eran más altos en pacientes cirróticos que en pacientes sanos, pero actualmente no se considera un marcador fiable al 100% ya que está influido por muchos factores¹⁸.

RESPUESTA INFLAMATORIA Y REGENERACIÓN

Durante las primeras etapas de la inflamación extra hepática, las citoquinas producidas por las células inmunitarias ingresan al torrente sanguíneo y son detectadas por los hepatocitos, que inician la respuesta sistémica de fase aguda. Los hepatocitos aumentan la síntesis de IL-6, que actúa amplificando la respuesta sistémica de la fase aguda. Las proteínas que producen los hepatocitos en la fase aguda, controlan varios mecanismos en el cuerpo y entre ellos, son las responsables de los efectos sistémicos de la inflamación, que promueven la eliminación del patógeno². La respuesta sistémica de fase aguda incluye procesos que limitan la inflamación excesiva, incluyendo la inhibición de la función de los neutrófilos, la inhibición de la producción de TNF y el reclutamiento de células supresoras derivadas de mieloides. Todos esos

procesos actúan limitando el daño del tejido que ha sido causado por la inflamación y mejoran la regeneración del mismo.

La regeneración del hígado después de una lesión es esencial para el mantenimiento de las funciones en el control del metabolismo y en la desintoxicación xenobiótica (compuesto químico que no forma parte de la composición natural de los organismos vivos). Esta capacidad regenerativa es impulsada por la proliferación de hepatocitos maduros existentes en respuesta a señales ambientales. El potencial de regeneración del hígado está impulsado por mediadores inflamatorios, factores de crecimiento y poblaciones de células inmunes residentes de hígado¹. Las KC desempeñan un papel central en la regeneración hepática mediante la liberación de IL-6 y TNF- α .

Los mecanismos tolerogénicos hepáticos normales también pueden actuar promoviendo la persistencia de patógenos hepáticos, como el virus de la hepatitis C, y el crecimiento de tumores primarios y metastásicos, lo que a su vez produce un estado de inflamación desregulada. La presentación persistente de patógenos en el hígado puede suprimir la respuesta inmune, lo que induciría una tolerancia al patógeno³.

La inflamación hepática aguda conduce al reclutamiento y activación de poblaciones de leucocitos y a la inducción de respuestas fibróticas en el sitio de la inflamación. La fibrosis de resolución observada durante la lesión aguda actúa protegiendo a los hepatocitos supervivientes al reducir la señalización pro-apoptótica y aumentar la resistencia a una variedad de toxinas³.

La fibrosis hepática a menudo se considera una característica de la patología, pero la resolución de la fibrosis también es esencial para la reparación de la herida del hígado y la restauración de la homeostasis tisular. La fibrosis solo se vuelve clínicamente relevante cuando altera la estructura y la función del tejido debido a una inflamación desregulada o excesiva².

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Para el diagnóstico de las enfermedades hepáticas, se realizan unos test de función hepática (TFH), los cuales incluyen tanto test bioquímicos (AST/GOT, ALT/GPT, GGT o fosfatasa alcalina), como niveles de bilirrubina sérica, albúmina o pruebas de coagulación como la actividad de protrombina. La bilirrubina, albúmina y protrombina son los factores que realmente miden la capacidad funcional del hígado, el resto son indicadores del daño hepático. No obstante, los parámetros no son órgano-específicos y pueden reflejar tanto patología hepática como otras patologías. Así, podemos encontrar hiperbilirrubinemia aislada en casos de hemólisis, elevaciones de la fosfatasa alcalina sin otros parámetros hepáticos alterados en casos de patología ósea o elevaciones de la ALT tras ejercicio físico, patología muscular o hipotiroidismo³².

Hay un porcentaje de pacientes que padecen enfermedades hepáticas, pero son asintomáticos y presentan alteraciones en el test de función hepática.

El consumo excesivo de alcohol continúa siendo hoy en día una de las principales causas de hepatopatía debido en gran parte a su disponibilidad y accesibilidad, a una legislación permisiva sobre su consumo y a condiciones culturales.

➤ Enfermedad hepática por abuso de alcohol (EHA)

En cuanto al diagnóstico de enfermedades hepáticas por abuso de alcohol (EHA), se realizan diversos cuestionarios para detectar la dependencia al alcohol, incluyendo el Cuestionario CAGE, el test de tamizaje de alcohol de Michigan y el test de identificación de trastorno por consumo de alcohol (AUDIT)³². Estos cuestionarios junto al diagnóstico clínico de enfermedad hepática y la alteración de laboratorio son los que confirman la presencia o no de la enfermedad. Generalmente, los pacientes son asintomáticos²⁸.

➤ **Enfermedades hepáticas (general)**

***Elevación de ALT y AST:**

ALT o GPT y AST o GOT son transaminasas hepáticas. La elevación de sus valores normales, indica que hay una lesión hepática.

Los valores normales son:

	HOMBRE	MUJER
GPT / ALT	10-43 U/L	5-36 U/L
GOT/AST	10-45 U/L	5-31 U/L

El 10% de los pacientes con EHNA, pueden tener unos valores de ALT y AST normales, especialmente cuando hay una esteatosis simple.

Razón AST/ALT > 0,8 se puede sospechar de paciente con fibrosis

AST/ALT >2 es habitual en la hepatitis alcohólica.

Aunque las transaminasas no son marcadores fiables de EHNA puesto que pueden ser normales aún en casos de fibrosis avanzada³³.

***Diagnóstico a través de imagen**

Los estudios por imagen confirman acumulación grasa en el hígado, son métodos no invasivos que permiten la evaluación cuantitativa y cualitativa de la grasa hepática³³.

La ecografía abdominal es el estudio habitualmente utilizado para despistaje del hígado graso, debido a su gran disponibilidad, seguridad, no invasividad, bajo costo y exactitud en el diagnóstico.

El procedimiento diagnóstico compara la ecogenicidad del riñón derecho con el parénquima hepático. El hígado sin esteatosis muestra una ecoestructura homogénea similar a la corteza renal y al parénquima esplénico, pero el hígado

graso tiene una ecogenicidad mayor (más brillante) que la corteza renal y el bazo debido a la acumulación intracelular de vacuolas grasas. También puede observarse hepatomegalia y alteraciones en las estructuras vasculares.

Uno de los fallos de este método es que no permite distinguir entre fibrosis y esteatosis hepática y que, si la grasa es menor al 33%, es difícil detectar un hígado graso³³.

Resonancia magnética (RMN): tiene un valor cuantitativo. Es el método de diagnóstico por imágenes más sensible para detección del incremento de grasa intrahepática, puede detectar esteatosis con solo 3% de contenido graso. El grado de infiltración grasa puede ser calculado con técnicas de cambio químico (CSI) o espectroscopia (MRS). La RM con CSI y con MRS tiene mayor precisión diagnóstica que el ultrasonido y la tomografía computada, alcanzando una exactitud cercana al 100%.

Como desventajas se encuentran el elevado costo y la baja disponibilidad de espectroscopía y que no puede distinguir entre EHNA y EHA³³.

***Métodos invasivos: biopsia**

La biopsia hepática es el mejor método para diagnosticar, clasificar y predecir la evolución de la esteatohepatitis no alcohólica. Permite descartar la presencia de otras enfermedades hepáticas.

Un inconveniente es que se trata de un procedimiento invasivo que puede originar graves complicaciones como dolor, sangrado intraperitoneal, hematoma subcapsular, infección y lesión accidental de otros órganos³⁴.

Se debe considerar la realización de una biopsia hepática en las siguientes situaciones:

✓Pacientes con esteatosis hepática mayores de 60 años, que tengan antecedentes familiares de diabetes y que presenten riesgo elevado de esteatohepatitis (como síndrome metabólico o diabetes, hipertensión, obesidad central, triglicéridos elevados o colesterol HDL bajo).

✓ Pacientes con esteatosis hepática que presenten riesgo elevado de fibrosis avanzada en el laboratorio (relación TGO/TGP > 1, hiperbilirrubinemia, coagulopatía, trombocitopenia) o examen físico que evidencie enfermedad hepática avanzada³⁴.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL HÍGADO

Las modificaciones del estilo de vida, que comprenden tanto la dieta, la actividad física y los comportamientos relacionados con el ejercicio, se consideran la primera terapia recomendada para las enfermedades hepáticas. Reducen la grasa hepática y mejoran el control de la glucemia y la resistencia a la insulina.

Actualmente, se han identificado tres objetivos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades hepáticas²⁵. Los dos primeros son enfoques metabólicos, con respecto a la resistencia a la insulina y la dislipidemia, mientras que el tercero se centra en el amortiguamiento del estrés oxidativo⁴.

Fármacos sensibilizadores de la insulina:

Metformina: es un antidiabético que reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la absorción de glucosa en el músculo. El beneficio de este medicamento sobre ALT y el daño hepático no está claro.

Tioglitazonas de segunda generación: medicamento que pertenece al grupo de antidiabéticos y que actúan mejorando la sensibilidad a la insulina, aumentan el almacenamiento de ácidos grasos libres en adipocitos subcutáneos en lugar de grasa hepática y visceral e incrementan los niveles de adiponectina, por tanto, son un buen tratamiento para la NAFLD. El inconveniente de este grupo de fármacos es que están contraindicadas en pacientes pediátricos o en presencia de hepatopatía activa y que no se puede usar como tratamiento de por vida³⁷.

Fármacos para mejorar la dislipemias:

Estatinas y fibratos: son fármacos hipolipemiantes, utilizados en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, son beneficiosos en pacientes con NAFLD, reduce el grado de esteatosis hepática pero no las enzimas hepáticas³³.

Antioxidantes:

El agotamiento de antioxidantes a través de la peroxidación lipídica y las especies de radicales libres de oxígeno hacen que el hígado sea más susceptible al daño oxidativo. Por tanto, el tratamiento con diversos antioxidantes, como profármacos de glutatión (S-adenosilmetionina, betaína, colina) y vitamina E, reduce la esteatosis en ratas con dietas deficientes en colina y metionina o dieta alta en grasas. También el ácido alfa lipoico, un antioxidante de tiol natural, mostró un efecto hepatoprotector.

La vitamina E en la esteatohepatitis no alcohólica produjo una mejoría en los niveles de aminotransferasas, esteatosis e inflamación⁴.

Probióticos:

El efecto terapéutico de los probióticos podría estar relacionado con una variedad de mecanismos directos e indirectos, que incluyen la modificación de la microbiota local, la función de barrera epitelial, la inflamación intestinal, el estrés oxidativo o la modulación del sistema inmune⁴.

Tratamientos en desarrollo:

Reducción del consumo de fructosa, como la dieta rica en grasas, contribuye al desarrollo de la obesidad, la dislipidemia y la alteración de la tolerancia a la glucosa, produciendo productos finales de glicación (AGEs). Se ha demostrado que los niveles altos de AGE, aumentan la lesión hepática, la inflamación y la fibrosis a través del estrés oxidativo, la síntesis de citoquinas (TNF α e IL-6)⁴. Por lo tanto, AGE y su vía de receptor podrían considerarse un nuevo objetivo

de estrategia nutricional o farmacológica para desacelerar la progresión de NAFLD.

Uso de inhibidores del punto de control inmunológico para revertir el agotamiento de las células T, se muestra prometedor en el campo de la terapia del cáncer, así como en el contexto de la enfermedad hepática¹.

Un ensayo clínico de fase II de Tremelimumab, se dirige a la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos, en pacientes con infección por virus de hepatitis C y carcinoma hepatocelular dio como resultado una actividad antitumoral y una actividad antiviral favorables.

Selección de rutas específicas de KC parece ser preferible a eliminar toda una población de KC y su función relacionada. Estudios clínicos actuales en NAFLD / NASH proponen como una mejora del tratamiento la reducción de la activación de KC⁸.

Inhibición la expresión del gen que produce la proteína SPARC, proteína Secretada, Acida y Rica en Cisteína. Existe una relación directa entre la producción de la proteína SPARC y el desarrollo del tejido fibrótico que va atrofiando las funciones del hígado. Este estudio se realizó con ratones, los cuales unos fueron modificados genéticamente para que no expresaran esa proteína y otros que si expresasen SPARC. A ambos grupos se les inoculó fibrosis hepática y se obtuvo una atenuación de la enfermedad en aquellos que no expresaban la proteína. Del mismo modo, los investigadores analizaron muestras de tejido hepático en pacientes con cirrosis y en pacientes sin cirrosis, en este estudio se observó que la presencia de la proteína SPARC era mayor en pacientes con cirrosis. Por tanto, la inhibición de esta proteína favorecería la atenuación de la enfermedad³⁶.

CONCLUSIONES

Tras las distintas búsquedas de las publicaciones referentes al trabajo realizado mediante una revisión bibliográfica sobre papel inmunológico en enfermedad hepática, y específicamente detallado en enfermedades que cursan con cirrosis, se puede concluir que:

- El sistema inmunológico tiene un papel fundamental en el desencadenamiento de las enfermedades hepáticas, ya que un mal funcionamiento puede producir la inflamación persistente del hígado y esto conllevaría a alteraciones como la esteatohepatosis hepática.

- La posición anatómica del hígado entre el intestino y la circulación sistémica obliga a que todas las sustancias pasen por este órgano, por tanto, si existe un sobrecrecimiento bacteriano y el sistema inmune no funciona correctamente, la probabilidad de que se produzca la translocación bacteriana aumenta y, por tanto, aumenta la probabilidad de desarrollar una enfermedad hepática. Además, la reducida capacidad bacteriostática y opsonica en el suero, podría favorecer la llegada de estas bacterias al ganglio linfático mesentérico y su paso a la circulación.

- El tratamiento principal para enfermedad hepática no alcohólica es preventivo, con una dieta saludable, evitando el consumo excesivo de alcohol y grasas. Actualmente se están investigando tratamientos farmacológicos basados en la eliminación selectiva de Kc, en la inhibición de AGE, en la inhibición de las citoquinas activadas en un hígado hepático y el desarrollo de fármacos que se unan a linfocitos T citotóxicos y los inhiban.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melato M, Sasso F, Zanconati F. Liver cirrhosis and liver cancer. A study of their relationship in 2563 autopsies. *Zentralbl Pathol* 1993; 139: 25–30.
2. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*. 2016; 13: 267–276.
3. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013; 14:996-1006.
4. Meli R, Rasoo GM, Calignano A. Role of innate immune response in non-alcoholic fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tolos 2014; 5: 177.
5. Belmonte L, Parodi C, Baré P, Bastón M, Bracco M, et al. Papel de las células dendríticas en la infección por HIV y HCV. *Scientific electronic library online* 2007
6. Carpino G, Morini S, Ginanni Corradini S, Franchitto A, Merli M, et al. Alpha-SMA expression in hepatic stellate cells and quantitative analy- sis of hepatic fibrosis in cirrhosis and in recurrent chronic hepatitis after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2005; 37:349–56.
7. Tsukamoto H, She H, Hazra S, Cheng J, Miyahara T. Anti-adipogenic regula- tion underlies hepatic stellate cell transdifferentiation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:102–5.
8. Lanthier N. Targeting Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease/ non-alcoholic steatohepatitis: Why and how? *World J Hepatol* 2015; 7(19): 2184-2188.
9. Beutler B. Neo-ligands for innate immune receptors and the etiology of sterile inflammatory disease. *Immunol Rev* (2007) 220:113–28.
10. Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti F. Adipokines and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2005) 9:279–84.
11. Yamamoto M, Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol Res Pract* (2010).
12. McGettrick AF, O'Neill LA. Localisation and trafficking of Toll-like recep- tors: an important mode of regulation. *Curr Opin Immunol* (2010) 22:20–7.
13. F. Lozano Soto. Introducción al sistema inmunológico, sus principales elementos y la respuesta inmunitaria. 2012, *Medicina Interna* (17). Elsevier España. pp. 2453-2488.
14. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007; 449: 819-826.

15. Liu Y, Reeves H.L, Burt A.D, Tiniakos D, McPherson S, et al. Influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcohol fatty liver disease. *Nature communication*. 2014
16. Ochoa E, Calambás F. Hígado graso no acohólico en consulta de gastroenterología. *Elsevier*. 2017; 26 (4); 225-30.
17. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29-35.
18. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005; 41:422-33.
19. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 923–34.
20. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors. innate and acquired immunity. *Nature Immunol* 2001; 2:675-680.
21. Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, Splinter PL, Small AJ, Tietz PS, et al. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kappaB. *J Immunol* (2005) 175:7447–56.
22. MacPherson A, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science* 2000;288: 2222-2226.
23. Vonghia L, Francque S. Cross talk of the immune system in the adipose tissue and the liver in non-alcoholic steatohepatitis: Pathology and beyond. *World J Hepatol*. 2015; 7(15): 1905-1912.
24. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non- alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 126-133.
25. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm* 2009.
26. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol*. 2017; 66 (6): 1300-1312.
27. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60:1090–1096
28. Lazarte R, Azurmendi C, Teller J. Enfermedad hepática por alcohol. *Hepatopatías autoinmunes, tóxicas y metabólicas*. 2012 (2)

29. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-85.
30. Wan S, Kuo N, Kryczek I, Zou W, Welling TH. Myeloid cells in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 62: 1304–1312.
31. A. Albillos Martínez, L. Muñoz Zamarrón, M. Nieto González, M. Ubeda Cantera, A. de la Hera Martínez, M. Álvarez-Mon Soto. Sistema inmunitario inflamatorio en la cirrosis. Relevancia de la translocación bacteriana. Elsevier. 2006; 29(1): 1-4.
32. A. Moreno Borque, L. González Moreno, J. Mendoza-Jiménez, L. García-Buey, R. Moreno Otero. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An. Med. Interna*. 2007; 24 (1).
33. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*. 2017; 54: 37-46.
34. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015:1233–46.
35. Rocío Gallego-Durán, Javier Ampuero, Jorge Funuyet, Manuel Romero-Gómez. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36 (9):587-96
36. Atorrasagasti C, Peixoto E, Aquino J, Kippes N, Malvicini M, et al. Lack of the Matricellular Protein SPARC (Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine) Attenuates Liver Fibrogenesis in Mice. *Plos ONE*. 2013. doi.org/10.1371/journal.pone.0054962
37. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 89:2728–35.