

# Patogenia de la Cirrosis Hepática

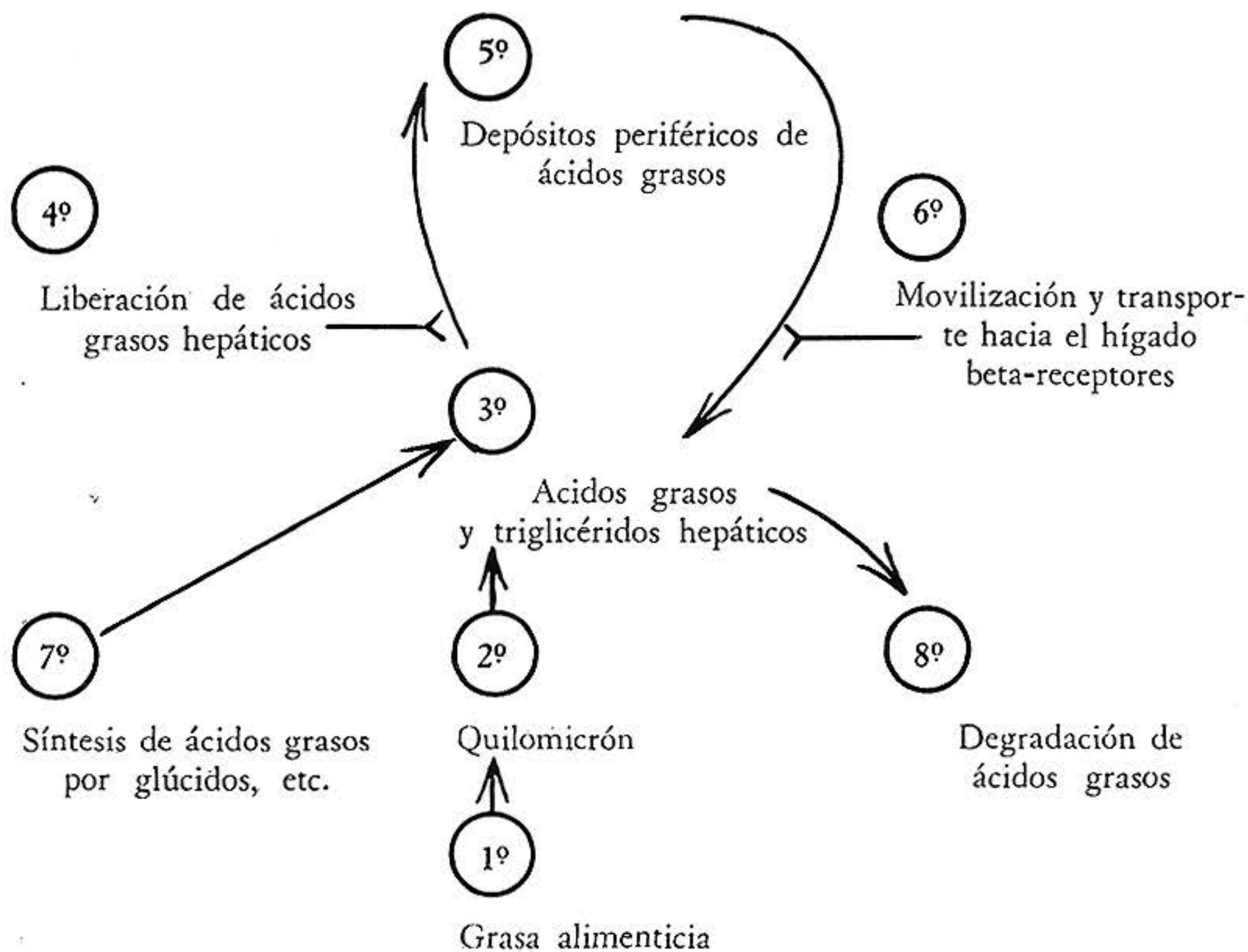
DR. ANTONIO SANABRIA\*

El estudio patogénico de la cirrosis hepática comprende la patogenia del hígado graso, de su evolución hacia la cirrosis y de las consecuencias de ésta las várices esofágicas, la ascitis y el coma hepático.

## A) PATOGENIA DEL HIGADO GRASO

El conocimiento de la etiopatogenia del hígado graso es fundamental para comprender el desarrollo de la cirrosis portal.

La patogenia del hígado graso es un campo sumamente debatido, y como veremos pueden existir muchos mecanismos que lo producen ya actuando aislados o en conjunto. En el siguiente esquema podemos resumir sumariamente la regulación de los ácidos grasos y triglicéridos hepáticos:



## ESQUEMA DE LA REGULACION DE LOS ACIDOS GRASOS

\* Profesor Titular de la Cátedra de Medicina B.

1º—En presencia de los ácidos biliares y por la acción de una lipasa pancreática, los triglicéridos alimenticios son hidrolizados en el intestino deigado. Los ácidos grasos resultantes penetran en el citoplasma de las células de la mucosa intestinal y son de nuevo reesterificados convirtiéndose en Triglicéridos.

Antes de abandonar estas células las gotitas de triglicéridos quedan rodeadas por una capa de lipoproteína específica, formando los quilomicrones en los cuales hay además pequeñas cantidades adheridas de colesterol y fosfolípidos.

2º—El quilomicrón pasa a los linfáticos y al desembocar en el sistema venoso provoca el enturbamiento del plasma después de una comida grasa.

3º—La partícula lípida es atraída principalmente por el hígado pudiendo ser absorbida sin transformación. En el hepatocito se hidroliza el quilomicrón y se liberan ácidos grasos. Después de esta hidrólisis se produce de nuevo otra reesterificación.

En el hígado el ácido graso puede ser reesterificado para formar un fosfolípido, requiriendo colina a los constituyentes para formarla como dador de grupos metilo. Puede el ácido graso formar un éster del colesterol o también formar triglicéridos de nuevo.

4º—Esta molécula de triglicéridos formada en el hepatocito se combina con una proteína específica y sale a la sangre en forma de una lipoproteína de baja densidad.

5º—Esta lipoproteína llega al tejido adiposo de Depósito para almacenarse. Para penetrar en el interior de la célula adiposa la lipoproteína que proviene del hígado es hidrolizada por la LIPASA LIPOPROTEINA. El ácido graso liberado dentro de la célula puede ser de nuevo reesterificado y convertido en triglicérido para depositarse o liberarse apareciendo en el plasma sanguíneo. El ácido oleico es uno de los principales ácidos grasos de depósito en el tejido adiposo.

6º—Cuando hay hipoglicemia, hambre y por la acción de ciertas hormonas (epinefrina y norepinefrina) que ocasionan hipermovilización de los ácidos grasos del tejido, este fenómeno se produce por una lipolisis excesiva de los triglicéridos y aumenta el contenido de ácido oleico circulante.

La adrenalina, otras hormonas y tóxicos producen esta hipermovilización de la grasa por activación de los beta-receptores adrenérgicos; este efecto puede abolirse con la administración previa de netalina que bloquea los beta-receptores impidiendo su acceso por la adrenalina o por la administración previa de reserpina y guanetidina que depletan los depósitos e inhiben los efectos de las catecolaminas.

Basados en estos conceptos la esteatosis o infiltración grasosa del hígado puede ser provocada por los siguientes mecanismos:

1º) Esteatosis por mayor aporte graso alimenticio, como se observa en la sobrealimentación con grasas y en especial con colesterol, la acumula-

ción de grasas neutras se previene con la administración de colina y la de colesterol con la administración de inositol.

- 2º) Infiltración grasa por ausencia de factores LIPOTROPICOS (colina, metionina, betaína, caseína, y extracto pancreático puro debido a la disminución de la formación de fosfolípidos.
- 3º) Hígado graso por exceso de la síntesis de ácidos grasos derivados de los carbohidratos, etc., que se observa por la administración de cisteína.
- 4º) Cuando el metabolismo de los carbohidratos desciende como sucede en la diabetes y en la inanición, la rata de movilización de los ácidos grasos de los depósitos supera a la de utilización.
- 5º) La lesión hepática por fósforo, cloroformo y tetracloruro de carbono, ocasiona un exceso de movilización de grasas de los depósitos hacia el hígado que no se puede prevenir con la administración de LIPOTROPICOS, pues el hígado dañado por estos tóxicos es incapaz de sintetizar fosfolípidos en presencia de colina. La inyección previa de reserpina o de netalina inhibe los mecanismos adrenérgicos, previenen la esteatosis hepática en estos casos y de igual modo la provocada por la administración de A.C.T.H. y glucocorticoides. El tetracloruro de carbono también provoca esteatosis hepática porque dificulta la formación de las lipoproteínas hepáticas necesarias para la movilización de las grasas del hígado.

La adiposis hepática de origen alcohólico se podría producir según ISSELBACHER (1964) por alguno de los siguientes mecanismos:

- a) Hipermovilización de los ácidos grasos desde el tejido adiposo al hígado.
- b) Reducción del catabolismo hepático de los ácidos grasos.
- c) Aumento de la resíntesis de los ácidos grasos en el hígado.
- d) Una mayor o selectiva esterificación de ácidos grasos a triglicéridos, en lugar de ésteres del colesterol y fosfolípidos, y
- e) Menor movilización hacia la sangre de los triglicéridos.

Metabólicamente el alcohol es transformado en ACETALDEHIDO, que a su vez se transforma en ACETIL-CoA, que puede ser un precursor de los ácidos grasos. Al metabolizarse el alcohol aumenta la formación de fosfopiridina nucleótido, que favorece la síntesis de los ácidos grasos, como dador de hidrógeno.

En el hígado graso el producto final acumulado no son ácidos grasos sino TRIGLICERIDOS.

## B) CIRROSIS HEPATICA

La cirrosis hepática es una afección crónica caracterizada por necrosis celular, regeneración nodular y formación de tabiques fibrosos que unen el espacio portal con la zona centrolobulillar.

Estas alteraciones hacen una distorsión de la estructura hepática con hipertensión portal por bloqueo intrahepático y síntomas y signos de insuficiencia

hepática progresiva. Morfológicamente (La Habana, 1956) se clasifica la cirrosis en: 1º) Portal o Septal, 2º) Post-necrótica y 3º) Biliar con o sin obstrucción de la vía biliar extrahepática.

En la etiología de la cirrosis Portal o septal las causas más responsabilizadas son la malnutrición y el alcoholismo.

Del conjunto de estudios clínicos y experimentales se cree que el alcohol produce primero una esteatosis hepática y luego una cirrosis.

Según GALL (1960) el síndrome Hígado graso-cirrosis de los alcohólicos crónicos se desarrollaría en los siguientes períodos:

- 1º) Estadio de Hígado graso caracterizada por hígado palpable, doloroso a la presión, blando y de borde romo. La exploración hepática puede ser normal en este estadio o sólo puede haber trastornos de la DEPURACION de la BROMOSULFAFTALEINA o una elevación de las fosfatasas alcalinas.

En la biopsia hepática la grasa se distribuye en la zona periportal y aparecen los cuerpos hialinos de MALLORY, en forma de masas acidófilas de citoplasma coagulado, parecen ser mitocondrias edematizadas que forman conglomerados.

Si el paciente deja de ingerir alcohol esta etapa retrocede.

- 2º) Hígado graso con necrosis, es la etapa que sigue, pues cualquier noxa es capaz de ocasionar necrosis en un hígado lábil. Todavía esta etapa es reversible.
- 3º) Si continúa la ingestión de alcohol se llega a la etapa de hígado graso fibroso por cicatrización de los focos de necrosis y fibrosis del espacio portal.

La patogenia de la fibrosis hepática es todavía desconocida, para HARTROFF (1961) los quistes de grasa provocarían embolías por vía sanguínea y a ese nivel un colapso y el retículo provocaría al proliferar una cicatriz fibrosa en la zona colapsada.

Otros autores piensan en que la fibrosis se produciría por una neoformación de tejido conjuntivo con proliferación de fibroblastos en el espacio portal y en las zonas del parenquima hepático lesionado.

Para POPPER y colab. (1961) la fibrogénesis se produciría en la cirrosis sin la participación de fibroblastos. Según él la lesión celular aumentaría la cantidad de mucopolisacáridos neutros y ácidos precursores de las fibras conjuntivas. Sin embargo MacDonald y Mallory (1959) utilizando Timiolina marcada hallaron que en la cirrosis los fibroblastos son asiento de una gran actividad proliferativa.

### C) VARICES ESOFAGICAS

La alteración de la circulación intrahepática provocada por la cirrosis ocasiona la aparición de las várices esofágicas cuya ruptura constituye actualmente la causa de muerte más frecuente por hemorragia del tracto gastrointestinal superior. La causa precisa de su ruptura es motivo de controversia.

Según *LIEBOWITZ* (1961) en la patogenia de la ruptura de las várices esofágicas se han postulado dos causas principales: la hipótesis de la erosión de la pared varicosa por la acidez peptídica y el aumento de la presión hidrostática en el sistema porta.

La primera hipótesis se apoya en que la mucosa esofágica es muy sensible a la acción irritante del jugo gástrico y a la presencia de una esofagitis por reflujo ácido péptico en muchos pacientes con várices esofágicas sangrantes. Contra esta teoría hablan la ruptura de várices esofágicas en pacientes con gastrectomías totales y casi totales y con esofagogastrectomía parcial con segmento yeyunal interpuesto.

La hipótesis del aumento de la presión hidrostática en el sistema porta como causa de ruptura de várices esofágicas se apoya en que ésta aparece cuando factores desencadenantes (tos, vómitos y náuseas, violencia física) que actuando sobre la dinámica circulatoria provocan el pasaje de sangre del abdomen al tórax. Además ciertos actos fisiológicos y la maniobra de *VALSALVA* producen aspiración de sangre hacia el tórax por exagerada presión pleural negativa.

En resumen una contracción marcada y brusca de la musculatura abdominal produce una elevación considerable de la presión intraabdominal, este efecto reforzado por la succión sanguínea provocada hacia el tórax por la exagerada presión pleural negativa, hacen que se movilice bruscamente hacia el tórax una gran cantidad de sangre, que inunda repentinamente las venas varicosas esofágicas cuyas paredes adelgazadas y fibróticas se rompen.

La administración de octopresina sintética y el enfriamiento gastroesofágico, detienen la hemorragia por ruptura de várices esofágicas al disminuir la presión portal.