



Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo
Granma
Evento Científico AMBIMED 2021



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.

Autores: Dra. Ivonne García Gudiña¹, Dra. Ana Beatriz Calás Peña²

¹Especialista de 1er grado en Histología, Departamento de Postgrado e Investigaciones,² Residente de Histología 4to año, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.

e-mail: espmedfcmf@infomed.sld.cu

Resumen: Introducción: La cirrosis es una enfermedad del hígado crónica, progresiva, difusa, irreversible y de etiología variada, que se caracteriza por la presencia de fibrosis en el parénquima hepático y nódulos de regeneración estructuralmente anormales. Objetivo: Caracterizar clínica e histopatológicamente la Cirrosis Hepática. Desarrollo: Se revisaron documentos en los cuales se obtuvo información acerca de la Cirrosis Hepática, su etiología, su clasificación clínica y patológica, sobre los medios diagnósticos fundamentales y los tipos celulares implicados en la fisiopatología de esta enfermedad. Conclusiones: Clínicamente la cirrosis hepática se clasifica en estable y no estable, la laparoscopia es el método de mayor exactitud para diagnosticar la cirrosis y las células parenquimales, hepatocitos y células no parenquimales son las que participan en el inicio y progresión de la cirrosis hepática.

Palabras Claves: cirrosis hepática, hepatocitos, células parenquimales, células no parenquimales, laparoscopia

Introducción

La cirrosis es una enfermedad del hígado crónica, progresiva, difusa, irreversible y de etiología variada, que se caracteriza por la presencia de fibrosis en el parénquima hepático y nódulos de regeneración estructuralmente anormales y a una alteración de la anatomía de la vascularización hepática y de la microcirculación,¹ por lo que histológicamente se define como una distorsión de la arquitectura hepática.² Constituye causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, provoca 800 000 defunciones cada año y causa más del 90% de los casos de hipertensión portal en los países occidentales. En los Estados Unidos afecta aproximadamente a 400 000 personas por año;³ constituye la tercera causa de muerte en México y la segunda en hombres de 15 a 64 años, lo que representa el 5,3% de todas las muertes en este grupo de edad.⁴ En Cuba se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad, con una tendencia ascendente en los últimos 20 años. Al cierre de 2015 la cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado fueron la novena causa de muerte, con una

tasa de 13,4 por 100 000 habitantes (cuatro veces mayor en el hombre que la mujer).³ Según el Anuario estadístico de salud de Cuba la cirrosis hepática se mantuvo en la novena causa de muerte; con una tasa de 15,5 por 100,000 habitantes en el año 2017. ⁷

Pero sabemos que el hígado es capaz de regular su crecimiento en función de sus necesidades, por lo que puede proliferar o sufrir apoptosis, lo que depende de la situación a la que se enfrente. La capacidad de regeneración hepática es extraordinaria, ya que es capaz de recuperar su tamaño óptimo tras hepatectomías parciales. ⁵

La regeneración hepática es la respuesta fundamental del hígado frente al daño tisular. Es un proceso multifactorial inducido y controlado por estímulos específicos, tanto endógenos como exógenos, que originan cambios secuenciales en la expresión génica y en la estructura de las células hepáticas. Su duración es relativamente corta, tanto en animales de experimentación como en humanos. Los eventos celulares que ocurren en este proceso no sólo están en relación con los hepatocitos y las células madres, también desempeñan un papel importante las células no parenquimatosas, como las células de Kupffer, las células endoteliales y las células estrelladas o estelares; las que proporcionan las citoquinas y los factores de crecimiento como son el hepático, el transformante beta, y el epidérmico de unión a la heparina, necesarios para la replicación de los hepatocitos mediante un proceso perfectamente sincronizado.⁵ Pero mientras la causa lesiva a nivel del parénquima se mantenga, la lesión continuará progresando, por lo que dentro del manejo inicial consiste en contrarrestar la lesión causante de la cirrosis, que en muchos casos permite un correcto control de la enfermedad y manejo de mantenimiento. Caso contrario el estadio final amerita un trasplante.⁶

Objetivo

General

- 1- Caracterizar clínica e histopatológicamente la Cirrosis Hepática.

Específico:

- 1- Describir los estudios ecográficos y de laboratorio más utilizados para diagnosticar la Cirrosis Hepática.
- 2- Describir los tipos celulares implicados en la fisiopatología de esta enfermedad.

Desarrollo

Debido a que muchos pacientes con cirrosis son asintomáticos hasta que se produce la descompensación, la prevalencia y la incidencia reales de la cirrosis en la población son difíciles de valorar. Su etiología varía geográficamente: el alcoholismo, la infección por el virus de la hepatitis C y la enfermedad por hígado graso no alcohólico representan las principales causas en países occidentales, mientras que la infección por el virus de la hepatitis B es la principal causa de cirrosis en la región Asia-Pacífico.⁸

Se puede clasificar según criterios morfológicos y etiológicos, pero varias causas pueden provocar la misma alteración histopatológica. Una vez que la

La cirrosis está presente se hace muy difícil arribar a un diagnóstico etiológico basándose solamente en la histología, salvo algunas excepciones que incluyen la hemocromatosis y la deficiencia de α -1- antitripsina.¹

Clasificación Etiológica¹

- Cirrosis alcohólica.
- Cirrosis posviral o posnecrótica y criptogenética (15%)
- Cirrosis biliar: primaria y secundaria
- Cirrosis cardiaca.
- Cirrosis metabólica y hereditaria: hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, deficiencia de α -1- antitripsina, galactosemia, otros.
- Cirrosis provocada por medicamentos
- Cirrosis de causa diversa

Clasificación clínica

La clasificación de la cirrosis hepática puede darse mediante criterios clínicos según la conferencia de Baveno IV. Al hablar de factores pronósticos en este punto, la fase conocida como cirrosis compensada está determinada por el grado de hipertensión porta, plaquetopenia, presencia o ausencia de varices esofágicas; mientras que en la cirrosis descompensada la ascitis, hemorragia varicial, encefalopatía hepática y presencia de ictericia; que marcan la supervivencia para el primer año del 61% y en el segundo año el 50%. Dividiéndose la primera en estadio I sin varices sin ascitis, y estadio II varices sin ascitis; mientras que la segunda como no estable, estadio III ascitis con varices esofágicas sin ser hemorrágicas, IV hemorragia por varices con ascitis. (D. Rincóna, 2016)⁶

La cirrosis comienza prácticamente por cualquiera de los síntomas y signos de la **insuficiencia hepática**: astenia, fiebre, dolor en hemiabdomen superior, dispepsia, trastornos neuropsiquiátricos, ictericia, arañas vasculares, eritema palmar, disminución de la libido en los hombres, es frecuente hallar ginecomastia bilateral, reblandecimiento y atrofia testicular, disminución del vello en el tórax, barba y en el pubis. En las mujeres hay trastornos menstruales. Además, puede haber hemorragias espontáneas producto al trastorno de la coagulación que presentan estos pacientes, el edema se puede encontrar en el 50% de los casos.¹

Síndrome de hipertensión portal: secundaria a compresión de ramas de venas hepáticas por los nódulos y aumento de la resistencia de la circulación sinusoidal portal por fibrosis. Se manifiesta por esplenomegalia y desarrollo de circulación colateral.¹⁰

Síndrome Ascítico: La ascitis constituye un fenómeno importante en la cirrosis hepática.¹ Su aparición marca el inicio de la fase descompensada en la mayoría de los pacientes cirróticos. Desde la perspectiva fisiopatológica, existe una resistencia aumentada al flujo portal y una vasoconstricción sinusoidal hepática, con vasodilatación esplácnica secundaria, debida a la producción de mediadores vasodilatadores, tanto en la circulación sistémica, como en el territorio vascular esplácnico. Esa vasodilatación esplácnica incrementa la presión del capilar esplácnico y la formación de linfa, lo que justifica la ascitis.¹¹

Otra explicación para este fenómeno es que la citada vasodilatación esplácnica origina una hipovolemia arterial efectiva, detectada por los barorreceptores carotídeos y de la mácula renal, incrementando así la secreción de renina-angiotensina-aldosterona, noradrenalina y vasopresina, lo que conlleva retención de agua y sodio, expansión del volumen plasmático y ascitis. Clínicamente, tiene lugar un aumento del perímetro abdominal, especialmente cuando es superior a cinco litros, disnea por elevación excesiva del diafragma, herniaciones, derrame pleural y edemas en los miembros inferiores. Es frecuente que el paciente cirrótico con ascitis desarrolle una peritonitis bacteriana espontánea, lo que ensombrece el pronóstico del paciente cirrótico.¹¹

Afectación de órganos extrahepáticos

A nivel gastrointestinal la hipertensión portal puede causar ascitis, hepatoesplenomegalia y prominencia de las venas abdominales periumbilicales. Las varices esofágicas son otra complicación de la cirrosis secundaria al aumento del flujo sanguíneo, con una tasa de mortalidad en caso de hemorragia entre 20%-50%. Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen en general una mayor tasa de formación de cálculos biliares. En caso de cirrosis alcohólica tienen riesgo de presentar sobrecrecimiento bacteriano y pancreatitis crónica.²¹

A nivel hematológico la anemia puede ocurrir debido a la deficiencia de folato, por anemia hemolítica (se observa un cuadro específico en la enfermedad hepática alcohólica grave) y por hiperesplenismo. En pacientes con cirrosis puede haber pancitopenia (debido a hiperesplenismo en relación con la hipertensión portal), alteración de la coagulación, coagulación intravascular diseminada y hemosiderosis.²¹

A nivel renal los pacientes con cirrosis son propensos a desarrollar síndrome hepatorenal secundario a hipotensión sistémica y vasoconstricción renal, lo que es causa de insuficiencia renal. La vasodilatación esplácnica en la cirrosis, conduce a una disminución del flujo sanguíneo efectivo a los riñones, lo que activa el sistema RAA (renina-angiotensina-aldosterona), lo que lleva a la retención de sodio y agua, y a la constricción vascular renal. Sin embargo, este efecto no es suficiente para superar la vasodilatación sistémica causada por la cirrosis, por lo que se produce hipoperfusión renal empeorada por la vasoconstricción renal y se manifiesta insuficiencia renal.²¹

A nivel pulmonar las complicaciones de la cirrosis incluyen síndrome hepatopulmonar, hipertensión porto-pulmonar, hidrotórax hepático, disminución de la saturación de oxígeno y reducción de la capacidad de difusión pulmonar e hiperventilación.²¹

A nivel cutáneo pueden aparecer las denominadas “arañas vasculares” (arteriolas centrales rodeadas por múltiples vasos más pequeños que parecen una araña, de ahí su nombre), que se observan con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis e hiperestrogenemia. La disfunción hepática conduce a un desequilibrio en la producción de las hormonas sexuales, lo que provoca un aumento de la relación de estrógeno y testosterona libre con la formación de “arañas vasculares”. El eritema palmar es otro hallazgo cutáneo que se observa en la cirrosis y también es secundario a la hiperestrogenemia. La ictericia,

coloración amarillenta de la piel y mucosas, se observa cuando la bilirrubina sérica es mayor de 3 mg/dl y en la cirrosis descompensada.²¹

A nivel endocrino los pacientes con cirrosis hepática alcohólica pueden desarrollar hipogonadismo y ginecomastia. La fisiopatología es multifactorial, principalmente debido a la hipersensibilidad de los receptores hormonales de estrógeno y andrógeno observados en pacientes cirróticos. La disfunción hipotalámica de la hipófisis también ha sido implicado en el desarrollo de estas condiciones. El hipogonadismo puede conducir a la disminución de la libido e impotencia en los hombres, así como pérdida de características sexuales secundarias y feminización. Las mujeres pueden desarrollar amenorrea y sangrado menstrual irregular e infertilidad.²¹

Manifestaciones dermatológicas que pueden aparecer cambios en las uñas: se observa hipocratismo, osteoartropatía hipertrófica y contractura de Dupuytren. Otros cambios en las uñas incluyen las lúnulas azules (en la enfermedad de Wilson).²¹

Otras alteraciones pueden ser el fetor hepaticus (olor específico del aliento) y la asterixis (temblor como de aleteo cuando se extienden las manos dorsiflexionadas). Estas manifestaciones son características de la encefalopatía hepática que se puede observar en la cirrosis. La cirrosis también puede conducir a una circulación hiperdinámica, reducción de la masa muscular magra, calambres musculares y hernia umbilical.²¹

En la clínica también se utiliza los resultados de diferentes exámenes de laboratorio e imagenológicos:

Cuadro hemático: Frecuentemente se observa anemia moderada que puede ser normocítica normocrómica por enfermedad crónica; microcítica hipocrómica por sangrado digestivo, macrocítica por deficiencia de folatos, sobre todo en los casos de alcoholismo. Si el paciente no presenta ni un grado de anemia debe pensarse en una cirrosis compensada o en una hemocromatosis. El hiperesplenismo que frecuentemente se manifiesta por trombocitopenia y leucopenia, puede contribuir también al desarrollo de la anemia.²³

Coagulación: Como todos los factores de coagulación, con excepción de uno de los componentes del factor VII, se producen en el hígado, en presencia de cirrosis se observan importantes trastornos en las pruebas de coagulación. La que correlaciona mejor con el pronóstico y severidad de la enfermedad es el tiempo de protrombina, especialmente cuando no corrige después de la administración de la vitamina K. Los niveles de fibrinógeno son por lo general bajos reflejando la disminución de su síntesis.²³

Perfil bioquímico hepático: Usualmente hay elevación moderada de la bilirrubina directa; las aminotransferasas pueden estar aumentadas de acuerdo con el grado de actividad necro inflamatoria y el tipo específico de cirrosis. La fosfatasa alcalina se encuentra moderadamente elevada en la mayoría de los casos, y en forma considerable en la cirrosis biliar y en los casos complicados con un hepatocarcinoma. Las pruebas que reflejan función sintética como la albúmina y la protrombina se encuentra por lo general alterada.²³

Examen de orina: En presencia de ictericia se encuentra bilirrubina y urobilinógeno en la orina. El sodio urinario puede estar muy bajo en los casos avanzados, sobre todo cuando hay ascitis o síndrome hepatorenal.²³

Electrolitos séricos: La cirrosis es una de las causas más frecuentes de hiponatremia dilucional. En los casos relacionados con alcohol, es frecuente observar hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. El uso inadecuado de los diuréticos puede ocasionar hipocalcemia o hipercalcemia.²³

Gases arteriales: Es característico encontrar una alcalosis respiratoria por hiperventilación central, combinada con una alcalosis metabólica por el uso de diuréticos. En los casos muy avanzados hay acidosis metabólica por exceso de ácido láctico.²³

Metabolismo proteico: El hígado cirrótico presenta limitaciones importantes en la síntesis de albúmina, urea y factores de coagulación.

El ciclo de la urea se lleva a cabo en el hígado, y su papel fundamental es convertir el amoníaco derivado del catabolismo proteico en urea, la cual es eliminada por el riñón. Es por esta razón que el paciente cirrótico presenta niveles bajos de urea y elevados de amoníaco con las consecuencias adversas para el sistema nervioso. Es por eso también que el cirrótico no utiliza bien el nitrógeno de la dieta, con acumulación de sus productos y encefalopatía secundaria.²³

Metabolismo de los carbohidratos: Es característico encontrar hiperinsulinemia e hiperglucagonemia por resistencia periférica a la insulina. Esto explica la intolerancia a los carbohidratos con hiperglicemia que es frecuente observar en los cirróticos. La hipoglicemia solo se observa en casos de falla hepática terminal, exceso de alcohol o glicogenosis hereditaria. En ocasiones el hepatocarcinoma produce sustancias con acción hipoglicemiante.²³

Metabolismo de los lípidos: El hígado es el centro del metabolismo lipídico, es el sitio donde se sintetiza el colesterol, que puede excretarse en la bilis como colesterol o como ácidos biliares. En las cirrosis biliares hay hiperlipidemias severas por regurgitación hacia el plasma. En estos casos pueden observarse niveles elevados de colesterol, en ocasiones alcanzan los 700 mg/dl. En los casos de cirrosis no biliares el colesterol por lo general se encuentra bajo, y sus esteroides no pueden sintetizarse porque la enzima Lecitin-colesterol-acetiltransferasa (LCAT) muy deprimida. Por esta razón se encuentra elevados en la cirrosis alcohólica temprana, y deprimidos en general, en la cirrosis en estadios avanzados.²³

Hormonas sexuales: Es frecuente observar que los hombres cirróticos muestren cambios feminoideos y las mujeres cambios androideos. Parece ser que no es la enfermedad hepática en sí misma la que ocasiona estos problemas, sino el efecto tóxico directo del alcohol y el hierro sobre las gónadas y la hipófisis. Adicionalmente, el alcohol induce la secreción de la androstenediona, la cual es convertida por una aromatasa en estrógenos.²³

En los casos de hepatitis se aconseja realizar análisis de detección viral. La carga viral de la sangre se hace a menudo para detectar y para vigilar el tratamiento de la hepatitis viral como la hepatitis B y C.²⁴

Alfa -fetoproteína (AFP): Se identifican elevaciones leves de la AFP en la hepatitis aguda y crónica, cirrosis hepática que podrían reflejar la regeneración hepática. En ocasiones, la concentración de AFP puede elevarse hasta 500 ng/mL en la hepatitis fulminante.²⁴

Líquido Ascítico: Ascitis es la acumulación de líquido en el abdomen. Este líquido se puede aspirar y examinar a veces bajo el microscopio. En cáncer de hígado el examen puede revelar células cancerígenas.²⁴

Estudios Radiológicos

Ultrasonido abdominal: Generalmente muestra patrones anormales de ecogenicidad y atenuación, aumento de tamaño de los vasos del sistema portal, hipertrofia del lóbulo caudado, esplenomegalia y ascitis. El advenimiento del eco doppler ha permitido medir el flujo portal y arterial hepático, su dirección y la presencia de trombosis asociada.²³

Tomografía axial computarizada (TAC): Muestra por lo general un hígado de bordes irregulares, con coeficiente de atenuación y signos indirectos de la hipertensión portal como ascitis, colaterales venosa y esplenomegalia.²³

Resonancia magnética nuclear: Su utilidad radica en el diagnóstico de cirrosis por depósito de hierro o cobre, el estudio de la circulación portal sin inyectar medio de contraste y en la detección y caracterización de los tumores hepáticos.²³

Laparoscopia: Indudablemente el método de mayor exactitud para diagnosticar la cirrosis. La visualización directa del hígado, no solo permite confirmar el diagnóstico aun antes de la biopsia, sino que permite realizar esta en forma dirigida, controlar el sangrado si ocurre y evaluar el tipo específico de cirrosis y sus complicaciones.²³

Biopsia del Hígado: Es un examen en donde se toma una muestra del tejido del hígado usando una aguja fina larga para aspirar parte del mismo con un agente anestésico local.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópico (ERCP), en este procedimiento un tubo fino largo, llamado endoscopio, que tiene una cámara en su punta se conduce en el aparato gastrointestinal para observar la bilis y las vías pancreáticas. Cualquier patología en estos trechos puede ser detectada. ERCP se puede utilizar en la diagnosis de los tumores, las piedras de vesícula biliar y las obstrucciones. En la mayoría de las lesiones hepáticas ocupantes de espacio benignas, tanto quísticas como sólidas, pueden ser caracterizadas por completo mediante los estudios por imagen, especialmente en los pacientes que no tienen enfermedad hepática crónica subyacente, por lo cual la biopsia no es necesaria.²⁵

No siempre se puede deducir la causa a partir de la morfología de la cirrosis, debido a que una misma noxa puede producir tipos diferentes de cirrosis y

causas diversas terminan en una misma alteración morfológica, por lo que los patólogos han clasificado también la cirrosis hepática:

Cirrosis micronodular: Se denomina también portal, septal o monolobulillar. Macroscópicamente el hígado está de tamaño normal o pequeño, aumentado de consistencia. Se observa difusa y homogéneamente micronodular (1 a 3 mm) con tabiques conjuntivos rosado- blanquecinos, deprimidos, firmes o elásticos, que rodean completamente los nódulos. Histológicamente: en los tabiques fibrosos se observa infiltración linfo-histiocitaria de grado variable. Los tabiques rodean o disecan los nódulos de hepatocitos; éstos son de disposición trabecular o desordenada con signos regenerativos. Rara vez pueden reconocerse venas centrolobulillares. En los tabiques suele encontrarse una proliferación de conductillos biliares, y, especialmente en la periferia de los nódulos regenerativos, pseudoconductos constituidos por hepatocitos. La cirrosis micronodular es frecuente consecuencia del daño hepático por alcohol. También puede ser consecutiva a una hepatitis crónica activa, daño de la vía biliar, primario o secundario, o déficit de alfa-1-antitripsina.¹²

Cirrosis macronodular: Llamada también posnecrótica, multilobulillar o poscolapso. Macroscópicamente el hígado se observa de tamaño conservado, menos frecuentemente pequeño. Los nódulos miden de 3 mm a 3 cm de diámetro; entre ellos, bandas o tabiques fibrosos, gris-blanquecinos o gris-rojizos. Histológicamente los tabiques se forman por colapso del retículo de zonas necróticas (tabiques pasivos) a los que se agrega fibrosis activa. Se reconocen espacios portales y venas centrales. Algunas de estas últimas están comunicadas con espacios portales por tabiques o están claramente incluidas en las cicatrices. La cirrosis macronodular se observa como secuela de hepatitis necrotizante viral, enfermedad de Wilson, hepatitis crónica activa con reagudizaciones, déficit de alfa-1- antitripsina y en las fases tardías de daño por alcohol con cirrosis micronodular establecida.¹²

Cirrosis mixta macronodular y micronodular: en sentido estricto, la mayoría de los hígados cirróticos pueden clasificarse dentro de esta categoría.²²

Cirrosis septal incompleta (multilobular): los septo fibrosos son prominentes y el parénquima puede conservar la distribución acinar normal cuando los nódulos tienen gran diámetro. Algunos septos terminan bruscamente en el parénquima, sin relacionarse con los septos portales ni con los septos adyacentes.²²

Existe otra clasificación anatomopatológica de la cirrosis hepática ya que el proceso pasa por diferentes etapas histológicas que se han denominado de diferentes maneras, pero la clasificación más empleada en la actualidad es la METAVIR: que la clasifica en cuatro etapas: F0, que representa la falta de fibrosis; F1, fibrosis portal; F2, fibrosis periportal; F3, con puentes de fibrosis y finalmente F4, con nódulos de regeneración. En este contexto, una vez que se alcanza la última etapa, la cirrosis queda establecida y el proceso se considera finalizado desde el punto de vista patológico.⁸

De forma similar a lo que acontece en otros tejidos, la inflamación hepática es un proceso necesario en la reparación tisular. En condiciones normales, este tipo

de respuesta restaura la estructura y funciones del hígado, manteniendo la homeostasis tisular. Sin embargo, cuando la lesión es demasiado intensa o persistente, el propio proceso inflamatorio compromete la integridad estructural del órgano, dando lugar a la formación excesiva de matriz extracelular (fibrosis), con posterior esclerosis.⁹ El exceso de matriz se acumula en la zona perisinusoidal, formándose una barrera que impide la correcta difusión de oxígeno y nutrientes a través del hígado, provocando la muerte celular de los hepatocitos.

El proceso inflamatorio en el hígado es dinámico si no se resuelve adecuadamente se cronifica en el tiempo y se acaba llegando al estado de fibrosis. El primer paso es la activación de los hepatocitos cuando éstos son dañados por metabolitos tóxicos. Los hepatocitos activados liberan citoquinas que, junto con las propias moléculas causantes del daño, inducen la activación del resto de células hepáticas y el reclutamiento de leucocitos del torrente sanguíneo.¹³

TIPOS CELULARES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CIRROSIS.

El hígado se compone de células parenquimales, hepatocitos y células no parenquimales. Mientras que los hepatocitos ocupan casi el 80% del volumen total del hígado y realizan la mayor parte de sus funciones, las células no parenquimales constituyen sólo un 20% al volumen total del hígado. Casi la mitad de esas células se localizan en el sinusoides hepático.¹⁴ Los sinusoides hepáticos están formados por tres tipos celulares: células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer y células hepáticas estrelladas. Ambos tipos de células (parenquimales y no parenquimales) participan en el inicio y progresión de la fibrosis.¹⁴

Células hepáticas estrelladas (HSCs): Son también conocidas como células almacenadoras de grasa, células Ito, lipocitos, células perisinusoidales o células ricas en vitamina A. Están ubicadas en el espacio de Disse. En el hígado sano, las células hepáticas estrelladas almacenan vitamina A, controlan la degradación y formación de matriz extracelular y regulan la contractilidad del sinusoides¹⁵. La exposición mantenida a ciertas citoquinas proinflamatorias como el Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (TGF)- β , Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α , e Interleuquina (IL)-1, activa a estas células, pasando de un estado quiescente a un estado activado. Su activación representa un punto clave en el inicio y progresión de la cirrosis y contribuye en gran medida a la deposición de colágeno¹⁶. Dicha activación se caracteriza por fenómenos de migración y proliferación celular, transformación en miofibroblastos, generación de gran cantidad de colágeno y depósito de matriz extracelular. Estos nuevos miofibroblastos constituyen una nueva fuente de múltiples tipos de proteínas colágenas y no colágenas de la matriz extracelular, como el colágeno tipo I, tipo III, tipo IV, laminina, elastina, fibronectina y diversos proteoglicanos como el condroitín sulfato, dermatán sulfato y heparán sulfato. Además, la velocidad de proliferación de las células estrelladas hepáticas se incrementa después de su activación, amplificando así el número de células fibrogénicas presentes en el hígado.⁸

Células endoteliales sinusoidales: Forman la pared del sinusoides hepático, también denominado endotelio o revestimiento endotelial. Participan en el intercambio de fluidos, solutos y partículas entre los capilares sinusoidales y las células del parénquima. Además, son células activas en cuanto a la secreción de citoquinas, eicosanoides, sustancias vasoactivas como endotelina-1 u óxido nítrico y algunos componentes de la matriz extracelular. Poseen, además, capacidad endocítica. En el hígado cirrótico tiene lugar un proceso de “defenestración” del epitelio sinusoidal y sustitución por una membrana basal subendotelial.¹⁷

Células kupffer: Las células Kupffer son macrófagos especializados localizados en los bordes de los sinusoides hepáticos y que forman parte del sistema reticuloendotelial¹⁸. Tienen capacidad endocítica y fagocítica, y producen potentes mediadores de la respuesta inflamatoria (especies reactivas de oxígeno, eicosanoides, óxido nítrico, monóxido de carbono, TNF-alfa y otras citoquinas), por ello controlan las primeras fases de la inflamación hepática. Estudios en animales muestran que estas células están implicadas en varias enfermedades hepáticas ¹⁹. Las células Kupffer se activan por estímulos como infecciones virales, alcohol, dieta rica en grasa y acúmulo de hierro. Su activación da lugar a la destrucción de los hepatocitos a través de la producción de ciertos mediadores solubles. Participan, además, como células presentadoras de antígeno en las infecciones virales. Las células Kupffer están igualmente implicadas en la activación de las células hepáticas estrelladas. Estudios in vitro muestran como esta activación tiene lugar a través de la expresión del receptor PDGF receptor en las HSCs ²⁰.

Hepatocitos: Los hepatocitos constituyen las células parenquimales hepáticas primarias y desempeñan un papel complejo en la fibrosis y cirrosis. Son diana de diversos agentes hepatotóxicos (virus, metabolitos del etanol y ácidos biliares). Los hepatocitos liberan especies reactivas de oxígeno (ROS) y mediadores fibrogénicos, los cuáles a su vez activan a las HSCs y promueven acciones fibrogénicas por parte de los miofibroblastos. La apoptosis de los hepatocitos es un fenómeno común en el hígado dañado y contribuye a la inflamación tisular, fibrogénesis y desarrollo de cirrosis.⁸

La evolución de la enfermedad es progresiva, generalmente a lo largo de años. La mortalidad se debe a las complicaciones o en hepatocarcinoma. El pronóstico mejora si se puede tratar la enfermedad que la produce; se puede evitar la aparición de descompensaciones, o incluso una cirrosis descompensada puede pasar a compensada. Algunas causas de cirrosis tienen tratamiento muy efectivo: la enfermedad alcohólica dejar de beber; a la producida por el virus B, medicamentos antivirales; y a la producida por el virus C, actualmente el tratamiento es con antivirales directos sin interferón, siendo muy bien tolerados con pocos efectos secundarios.

Conclusiones

- 1- Clínicamente la cirrosis hepática se clasifica en estable y no estable.

- 2- Los patólogos la clasifican como cirrosis micronodular, cirrosis macronodular, cirrosis mixta macronodular y micronodular y cirrosis septal incompleta (multilobular).
- 3- La laparoscopia es el método de mayor exactitud para diagnosticar la cirrosis.
- 4- Las células parenquimales, hepatocitos y células no parenquimales son las que participan en el inicio y progresión de la cirrosis hepática.

Referencias Bibliográficas

- 1- Goderich R, Noya Chaveco ME, Moya González NL. Temas de Medicina Interna. 5ta ed. La Habana; Editorial Ciencias Médicas; 2017.
- 2- Fontea Ormaechea JI. Estudio del efecto de enoxaparina sobre la cirrosis e hipertensión portal experimental. [Tesis Doctoral]. Madrid, España; Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2017.
- 3- Mendilahaxón Pina ER, Medina Garrido Y, Suárez Herrera JA, López Mejía VM, Moré Pérez A, Álvarez Cáceres L. Relación clínica, endoscópica y sonográfica en pacientes con cirrosis hepática. Acta Médica del Centro [Internet]. 2018 [citado 2020 Jul 21];12(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/960>
- 4- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2015 [Internet]. La Habana: Minsap; 2016 [citado 21 Jul 2020]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
- 5- Concepción Osorio Marielín, Díaz Rojas Pedro A., Rodríguez Amador Tania. Densidad superficial nuclear de hepatocitos de hígados sometidos a un factor estimulante humoral en ratones. AMC [Internet]. 2014 Oct [citado 2020 Jul 21] ; 18(5): 519-531. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552014000500008&lng=es.
- 6- Flores Poveda KA, Morante Arias JE, Flores Subia DL, Méndez Castro AM. Cirrosis hepática: perfil epidemiológico y calidad de vida. Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Período 2014-2015. Ciencia Digital Vol.3 N°4, p 6-21, octubre-diciembre,2019. Disponible en : <https://doi.org/10.33262/cienciadigital.v3i4.936>
- 7- Estadísticas de Salud en Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2017 [Base de datos de datos en Internet]. Cuba: Biblioteca virtual en salud [Acceso 21 de julio 2020]. Disponible en:<http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
- 8- Bueno Requena MP. Respuesta activa profibrótica en sangre periférica en pacientes cirróticos. [Tesis Doctoral]. Valladolid, España; Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina; 2016.

- 9- Geoffrey W. McCaughan et al. Molecular pathogenesis of liver disease: an approach to hepatic inflammation, cirrhosis and liver transplant tolerance. *Immunological Reviews* 174/2000.
- 10- Cruz Hernández ZD, Samada Suárez M, Hernández Perera JC, Rodríguez Rodríguez H, Pérez González T, Barroso Márquez L. Evolución de los pacientes con cirrosis hepática compensada. *Investigaciones Medicoquirúrgicas [revista en Internet]*. 2018 [citado 2020 Jul 21];10(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/408>
- 11- Gómez Ayala AE. Cirrosis Hepática. *Farmacia Salud. Farmacia Abierta*. 2016 Julio-agosto; N°4 vol. 26 p 7.
- 12- Melcarne L et al. Factores pronósticos de mortalidad en la cirrosis hepática tras un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea. Estudio multicéntrico. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2018 ;110(2): 94-101.
- 13- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *JourNml of Clinical Investigation*.2005;115(2):209-218.
- 14- Bataller R, Rombouts K, Altamirano J, “Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis”. *Liver Fibrosis*, Volume 25, Issue 2, 2011, 231-234.
- 15- Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. “The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis”. *Apoptosis* 2005; 10: 927-939.
- 16- Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW, “Inhibitory effects of microARNM 19b in hepatic stellate cells mediated fibrogenesis” *Hepatology*. 2012; 56: 300-310.
- 17- Deleve LD, Wang X, Guo Y. “Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence”. *Hepatology*. 2008; 48: 920-930.
- 18- Urbanik T, Boger RJ, Longerich T, Becker K, Ehrenberg KR, Hovelmeyer N, Hahn M, Schuchmann M, Jager D, Waisman A, Worns MA, Schulze-Bergkamen H, “ Liver specific deletion of CYLDexon7/8 induces severe biliary damage, fibrosis and increases hepatocarcinogenesis in mice”. *J Hepatol* 2012; 57: 995-1003.
- 19- Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E, “Role of kupffer cells in the pathogenesis of liver disease”. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420.
- 20- Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Ostendorf T, Floege J, Gressner AM, Weiskirchen R, “Pro-fibrogenic potential of PDGF-D in liver fibrosis”. *J Hepatol*. 2007; 46: 1064-1074.
- 21- Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18):5442-5460.

22- Galambos John. Cirrosis hepática. Ediciones doyna. Pag. 87. Revisado: 20 de julio de 2020.

23- Quiñones Juárez TM, Reyes González KR. Manejo terapéutico en pacientes atendidos por cirrosis hepática en el Hospital San Juan de Dios Estelí en el período comprendido del año 2012-2015. [Monografía para optar al título de Licenciado Químico Farmacéutico]. León, Nicaragua; Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Químicas; 2016.

24- Orfanidis N. Manual MSD. [Online].; 2016. [cited 2020 julio 20]. Available from: <http://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornoshep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-para-trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-de-laboratorio-para-el-h%C3%ADgado-y-laves%C3%ADcula-biliar>.

25- Kremes A. Fundación HCV. [Online].; 2015. [cited 2020 julio 20]. Available from: <http://www.hcvsinfronteras.org.ar/pruebas-mas-comunespara-detectar-enfermedades-hepticas/>.