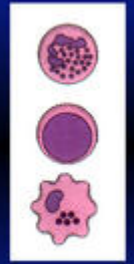


INFLAMACIÓN

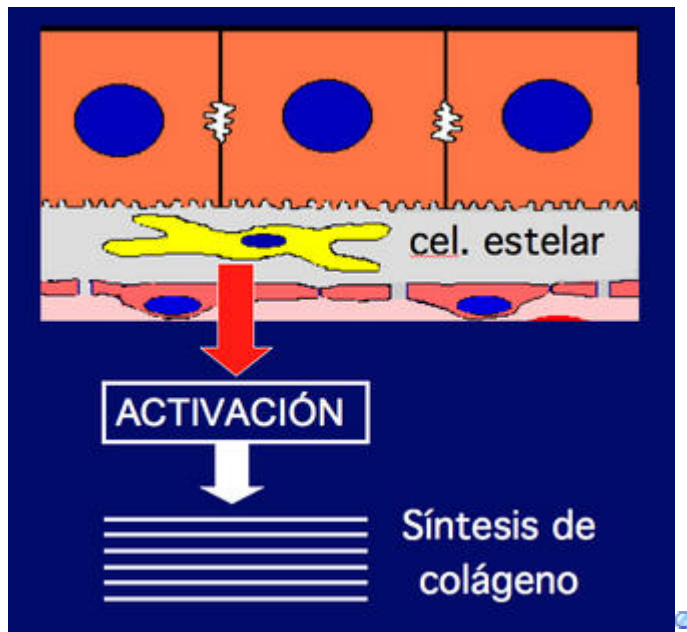
La injuria tisular genera señales de peligro que provocan **reclutamiento y activación** de neutrófilos, linfocitos y macrófagos cuya misión es contener y eliminar al agente agresor



Los procesos inflamatorios se caracterizan por el reclutamiento y activación de “células inflamatorias”, constituidas por leucocitos, macrófagos y linfocitos que se desplazan atraídas por citoquinas pro-inflamatorias y se concentran en sitios donde existe injuria tisular. Diversos agentes de naturaleza física, química o biológica pueden provocar alteraciones en algunas de las estructuras hepáticas desencadenando señales de peligro que son captadas por el sistema inmunológico y hematológico. Las citoquinas pro-inflamatorias son sintetizadas y secretadas por casi todos los tipos de células.

La cascada de citoquinas a nivel del hígado determina de primera intención la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales de los sinusoides. Las moléculas de adhesión permiten que leucocitos, linfocitos y macrófagos, se adosen al endotelio y se active la diapédesis, lo que les permite la migración transvascular y su desplazamiento hacia el foco inflamatorio. Las células inflamatorias constituyen un verdadero ejército organizado, dotado de poderoso armamento, con capacidad para identificar al agente causal, capturar y destruir virus, bacterias, parásitos y células hepáticas infectadas o lesionadas. La comunicación entre estas células se realiza mediante citoquinas provenientes sobre todo de los linfocitos T CD4 ayudadores que comandan el proceso. Una vez desencadenado, el proceso inflamatorio provoca daño tisular, que por lo general afecta no solo a las células blanco, si no que puede también lesionar a células adyacentes inocentes. Los procesos inflamatorios hepáticos traen como consecuencia dos fenómenos fundamentales en la patogenia hepática: la muerte de los hepatocitos y la fibrogénesis.

FIBROGÉNESIS



Ante un proceso inflamatorio persistente o recurrente el organismo actúa en forma similar a lo que sucede con las lesiones de la piel, se producen cicatrices constituidas por tejido fibroso. En el interior del hígado normal, la matriz extracelular está formada por tejido conectivo laxo que sirve de armazón y sostén a sus diversos componentes. La mayor cantidad de este tejido fibroso se ubica en los espacios portales donde acompaña y brinda soporte a los vasos arteriales y venosos y a los conductos biliares. A nivel del parénquima la cantidad de tejido conectivo es escasa. En el espacio de Disse solo existe una cantidad mínima de fibras de colágeno indispensables para mantener la delicada arquitectura funcional, sin que exista una verdadera membrana basal. Esta situación es indispensable para el libre intercambio entre el hepatocito y el plasma sanguíneo. Las células estelares al activarse y convertirse en miofibroblastos son las responsables de la síntesis del colágeno en el hígado. La activación de las células estelares se produce principalmente por el efecto de citoquinas profibrogénicas que se generan durante los procesos inflamatorios hepáticos.

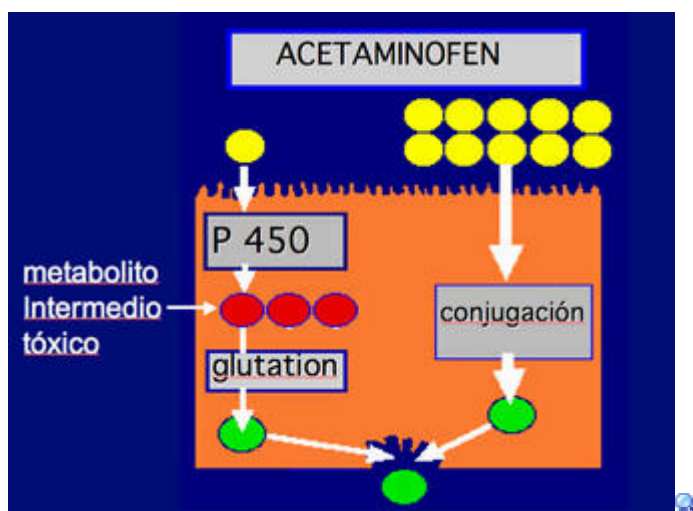
De acuerdo con la etiología y los mecanismos involucrados el aumento de tejido conectivo puede comenzar o predominar en el espacio portal o a nivel del espacio de Disse y alrededor de la vena centro lobulillar. A medida que dicho proceso progresa el tejido conectivo se extiende formando bandas que alteran la arquitectura hepática. El tipo de tejido conectivo que se genera como consecuencia de los procesos inflamatorios tiene además características distintas al tejido conectivo laxo del hígado normal. Esta constituido sobre todo por fibras de colágeno de mayor consistencia y densidad.

La fibrosis a nivel del espacio portal comprime y estrangula sobre todo a la rama de la vena portal, estructura de mayor tamaño y con escaso soporte ya que tiene una pared muy delgada, muy distinta a la pared de la rama de la arteria hepática que posee a su alrededor músculo circular bien desarrollado. Una de las consecuencias importantes por tanto de la fibrosis a este nivel es la hipertensión portal.

Las fibras de colágeno que se depositan alrededor de la vena centrolobulillar provocan rémora y congestión sinusoidal con la consecuente disminución del flujo sanguíneo a nivel del lobulillo. La deposición de fibras de colágeno en el espacio de Disse actúa como una barrera entre el polo sinusoidal del hepatocito y el torrente sanguíneo, se produce la “capilarización” de los sinusoides, esto dificulta notablemente el intercambio entre el hepatocito y el plasma sanguíneo provocando graves consecuencias funcionales.

En las fases más avanzadas, la presencia de bandas de fibrosis que comunican los espacios portales entre sí o con la vena centro lobulillar, actúan como cortocircuitos que derivan el flujo sanguíneo evitando su contacto con el parénquima hepático. Se da el caso entonces de que a pesar de la presencia de gran cantidad de hepatocitos “sanos”, estos est n impedidos de funcionar al no tener contacto con la sangre que si bien pasa “a través” del hígado no pasa “por” el hígado.

EL ESTRÉS METABÓLICO



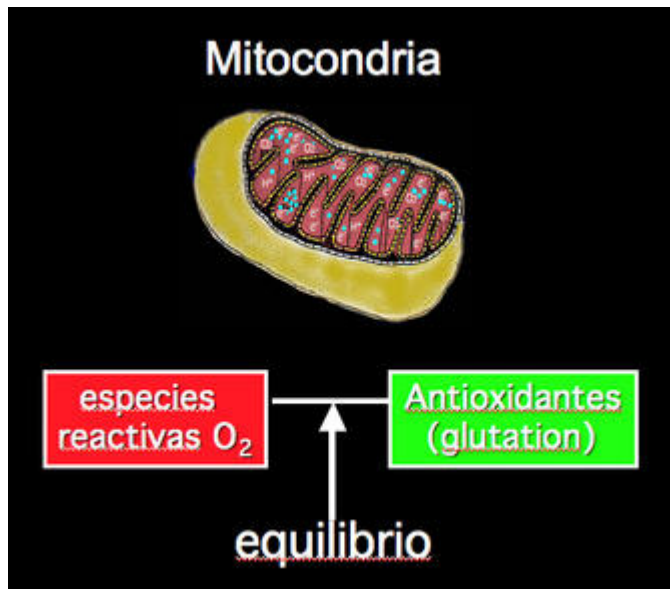
Para poder ser excretadas diversas sustancias exógenas como medicamentos y xenobióticos tienen que ser metabolizadas en el hígado a fin de transformarlas de liposolubles a hidrosolubles. Durante este proceso se generan metabolitos intermedios, algunos de los cuales son muy reactivos. Uno de los sistemas enzimáticos responsables de estos procesos y que puede ser fuente de generación de moléculas potencialmente tóxicas es el sistema del citocromo P450.

Los mecanismos protectores de la célula est n representados fundamentalmente por el sistema glutat n-glutat n peroxidasa , la superóxido dismutasa , catalasas y el tocoferol o vitamina E. El glutat n constituye un elemento fundamental sobre todo para neutralizar los metabolitos intermedios tóxicos electrofílicos que se generan durante el proceso de detoxificación, especialmente en el sistema p450. El glutat n es un tripéptido constituido por 3 aminoácidos: cisteína, glutamato y glicina, es un elemento muy abundante en el citoplasma de los hepatocitos. Ante requerimientos muy grandes del glutat n este se agota siendo el elemento crítico para ello la falta de uno de los aminoácidos, la cisteína. Como

tratamiento de estos casos la administración n-acetil-cisteína puede aportar cisteína en cantidad suficiente para detener y o revertir el proceso citotóxico.

Como ejemplo se presenta lo que sucede con el acetaminofén. La mayor parte de este medicamento se metaboliza en el hepatocito mediante su conjugación directa con glucuronato y sulfato lo cual lo convierte de una vez, en un solo paso, en hidrosoluble y fácilmente excretable. En esta circunstancia no se generan metabolitos intermedios. Un porcentaje pequeño, alrededor del 5%, del acetaminofen sufre un primer paso metabólico a nivel del citocromo P450 generándose un metabolito intermedio (NAPQI) que rápidamente es conjugado con glutatión. Cuando se ingiere una dosis muy alta de acetaminofen, la cantidad metabolizada por el citocromo P450 supera la capacidad neutralizante del glutatión y el metabolito intermedio, sumamente reactivo y tóxico, lesiona al hepatocito.

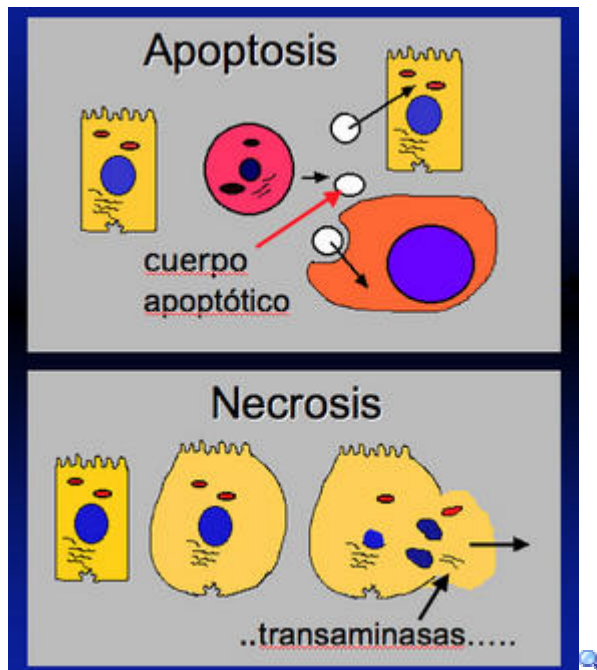
EL ESTRÉS OXIDATIVO



Algunas formas del oxígeno o compuestos oxigenados, las especies reactivas de oxígeno, presentan gran tendencia a reaccionar con otras sustancias debido a su gran avidez por capturar o compartir electrones. Esta marcada actividad se debe a la necesidad que tienen estos átomos o moléculas de oxígeno de ceder o adquirir electrones hasta lograr 8 electrones lo cual estabiliza su órbita externa. Durante los procesos aerobios para generar energía que se llevan a cabo fundamentalmente en las mitocondrias, se generan normalmente una variedad de especies reactivas con estas características. Estas especies reactivas normalmente tienen una vida muy efímera ya que rápidamente son metabolizados para formar compuestos más estables. Las células poseen además varios mecanismos que actúan como “antioxidantes” que se encargan de neutralizar rápidamente cualquier radical libre que se genere en exceso. El estrés oxidativo se produce cuando se pierde el equilibrio y se produce una cantidad excesiva de moléculas reactivas del oxígeno o cuando los mecanismos antioxidantes se agotan. Las especies reactivas del oxígeno constituyen elementos nocivos capaces

de provocar diversas alteraciones de la célula que pueden llevar a la destrucción de la misma, tanto por apoptosis como por necrosis. Entre los efectos más notables está la alteración que provocan en las membranas celulares mediante un proceso de oxidación de los fosfolípidos que componen la doble capa lipídica. Esta lipoperoxidación de las membranas afecta tanto a la membrana plasmática como a las membranas que forman parte de las organelas, como las mitocondrias y el retículo endoplásmico, con las consecuencias desastrosas que ello implica para el funcionamiento celular. Los radicales libres también provocan disrupción del citoesqueleto, interfieren con el sistema de señales intra e intercelulares, afectan la homeostasis del calcio, sodio y hierro, dañan el ADN y pueden activar directamente los mecanismos de la apoptosis.

LA MUERTE CELULAR: APOPTOSIS - NECROSIS



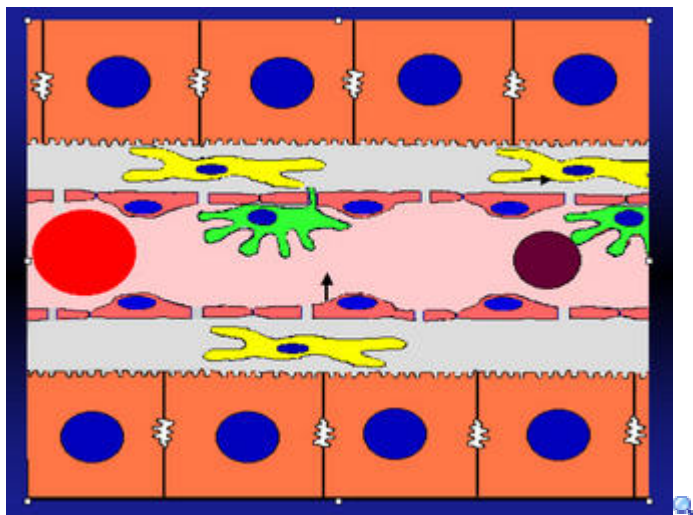
Los hepatocitos pueden morir por necrosis, por apoptosis o por una combinación de ambos procesos. La muerte celular por necrosis se caracteriza por pérdida de la integridad de la membrana plasmática, la célula se hincha y prácticamente explota, con salida del contenido celular al espacio intercelular. La muerte por apoptosis en cambio determina que la célula se condense y se fragmente en pequeños cuerpos apoptóticos manteniendo en cada uno la integridad de la membrana plasmática, los cuerpos apoptóticos son luego fagocitados por macrófagos o por células vecinas. El proceso de apoptosis es muy rápido, en cuestión de pocas horas la célula desaparece sin dejar rastro y sin liberar su contenido al espacio intercelular.

La apoptosis o muerte programada se ha equiparado con un suicidio celular. La célula muere por sus propias manos mediante un proceso

predeterminado, este puede ser disparado por señales externas, o por señales provenientes de la misma célula. A nivel de la membrana celular existen receptores, entre los cuales los más notables son los receptores Fas, que al ser activados por ligandos específicos, desencadenan una serie de señales en el interior de la célula que determinan la activación de proteasas, enzimas que cortan las proteínas intracelulares. Estas proteasas específicas denominadas caspasas provocan una verdadera cascada de acontecimientos que se caracteriza sobre todo por la destrucción del citoesqueleto, proteínas que sirven de sostén o infraestructura de la célula, lo cual determina el colapso celular. La orden de comenzar el proceso de autodestrucción también puede provenir del interior de la misma célula, ya sea porque dicha célula ya ha completado su ciclo vital y dentro de la economía del organismo debe desaparecer, o debido a que, en forma altruista, una célula invadida, por ejemplo por un virus, activa su autodestrucción para impedir que el virus se siga replicando y se propague.

La necrosis en cambio constituye un accidente dentro del ciclo vital de la célula, se equipara con un asesinato. A la célula no le tocaba desaparecer, pero un factor exógeno provoca lesiones que determinan su destrucción. El propio sistema inmunológico del organismo, a través de los linfocitos citotóxicos, tiene la capacidad de provocar la muerte celular, tanto por necrosis como por apoptosis, al activar los receptores Fas. Estos mecanismos son muy activos en afecciones como las hepatitis virales, en las cuales el daño tisular es provocado fundamentalmente por el sistema inmunológico, el cual destruye los hepatocitos invadidos por virus en un esfuerzo por erradicar la infección.

COMUNICACIÓN INTERCELULAR: LAS CITOQUINAS



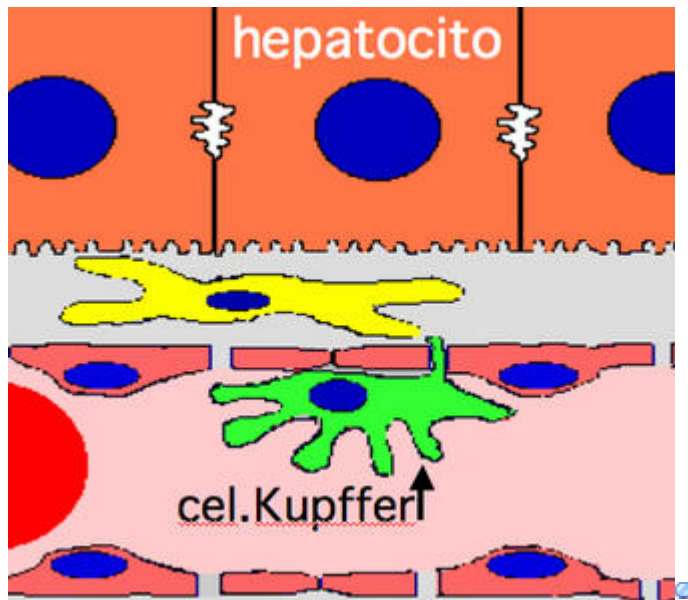
El conjunto de células antes mencionadas conviven en estrecho contacto entre sí en espacios reducidos. Se establece entre ellas una constante comunicación a base de moléculas mensajeras, las citoquinas. Las citoquinas son moléculas de naturaleza proteica, por lo general de muy pequeño tamaño, que una vez sintetizada por una célula actúan como señales para

desencadenar procesos tanto dentro de la misma célula (autocrina) como en células vecinas (paracrina). Para esto último son secretadas al espacio intersticial y actúan sobre las células ubicadas en su proximidad que posean los receptores específicos.

Para que la comunicación se produzca efectivamente y determine cambios en la célula receptora, se requiere de 4 elementos: a) la molécula mensajera, b) el receptor de la membrana plasmática que recibe e interioriza la señal, c) el sistema transductor que en el interior de la célula amplifica y transmite la señal al efector, d) el sistema efector que ejecuta lo establecido por la señal, por lo general mediante la activación a nivel de los cromosomas de genes específicos, que a través de su transcripción en ARN mensajero y luego traducción a nivel de los ribosomas, determina la síntesis de las proteínas necesarias para cumplir con la función ordenada.

En forma general las citoquinas, en relación al efecto que producen, se clasifican en pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. En condiciones normales esta comunicación intercelular sirve para mantener la armonía, la homeostasis y el trofismo dentro del grupo. En cambio cuando alguno de los integrantes de esta familia es lesionado, por ejemplo por una sustancia tóxica o por un virus, se produce una intensa actividad comunicacional a base de numerosas citoquinas, esta interacción activa una serie de procesos que tienen como finalidad detener y erradicar al agente nocivo y restaurar la integridad del tejido lesionado. Entre las numerosas citoquinas cabe mencionar las producidas por linfocitos (linfoquinas), que modulan principalmente la respuesta inmunológica, como por ejemplo la familia de las interleuquinas y del interferón.

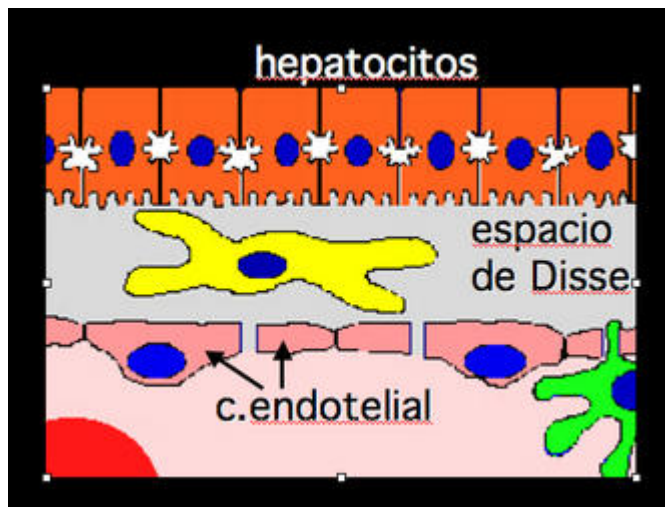
LAS CÉLULAS DE KUPFFER



Las células de Kupffer son macrófagos que se mantienen fijos en la luz de los sinusoides hepáticos al anclarse con sus pseudópodos en los poros de las células endoteliales. Constituyen la mayor población, el 80-90%, de macrófagos fijos del organismo. Su ubicación estratégica en el hígado les permite entrar en contacto directo con la sangre portal que drena toda el área

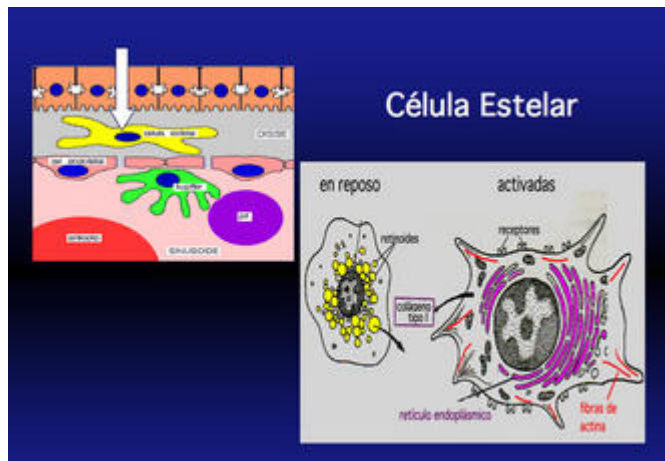
esplácnica. La sangre venosa proveniente del intestino, en especial del colon, contiene gran cantidad de sustancias solubles y particuladas productos de la absorción de sustancias exógenas y sobre todo de la actividad bacteriana allí presente. Las células de Kupffer fagocitan con gran eficacia bacterias, virus, células tumorales y parásitos en su paso obligado por los sinusoides hepáticos. Cumplen además una función muy importante al servir como presentadoras de antígenos e informar de esta manera al sistema inmunológico de la presencia de elementos extraños y peligrosos.

LAS CÉLULAS ENDOTELIALES FENESTRADAS



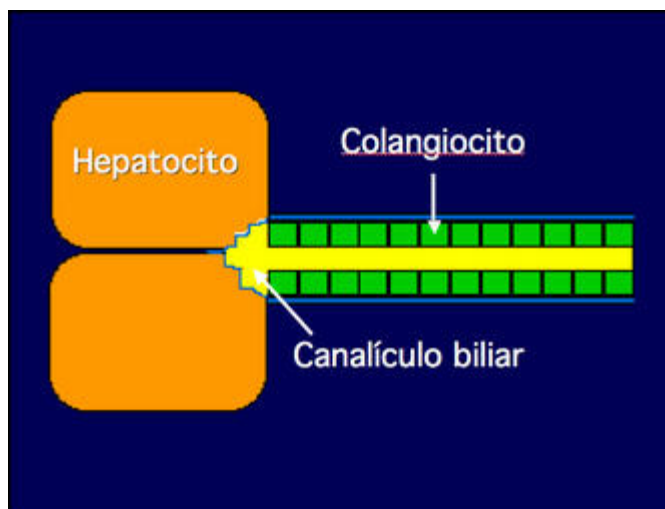
Las células endoteliales que recubren los sinusoides hepáticos tienen una característica particular, poseen poros o ventanas que permiten el libre paso del plasma con macromoléculas como la albúmina hacia el espacio de Disse, sin permitir el paso de los elementos formos de la sangre como los eritrocitos y leucocitos. Estas células fenestradas desarrollan además entre otras funciones, la de regular el paso de células al interior del tejido, especialmente de las células que intervienen en los mecanismos de defensa, para lo cual poseen en su membrana receptores específicos que solo permiten la adhesión de células que tengan el ligando correspondiente. Poseen además numerosas vesículas que intervienen sobre todo en los mecanismos de transporte mediante endo y exocitosis.

LAS CÉLULAS ESTELARES



Las células estelares, lipocitos o células de Ito están alojadas en el espacio de Disse prácticamente abrazando al endotelio sinusoidal. Tienen al menos dos funciones bien caracterizadas, en estado latente o de reposo sirven como depósito de retinoides, (vitamina A). Cuando se activan pierden los retinoides, aumentan de tamaño, desarrollan mayor número de pseudópodos, adquieren movilidad y se transforman en miofibroblastos. Los miofibroblastos poseen dos elementos que le son característicos: desarrollan fibras de actina que le dan capacidad contractil y aumentan considerablemente su retículo endoplásmico para sintetizar elementos de la matriz extracelular, en especial el colágeno. Son por tanto las células responsables de la fibrogénesis en el hígado. También se considera que juegan papel en la génesis de la hipertensión portal al contraerse y provocar la disminución del diámetro de los sinusoides. Diversas moléculas mensajeras son las responsables de activar las células en estrella, sobre todo aquellas citoquinas que están en juego durante los procesos inflamatorios.

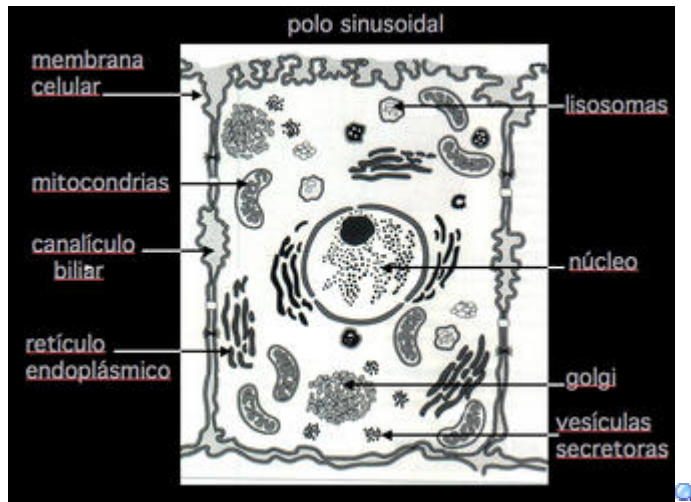
LOS COLANGIOCITOS



Los colangiocitos son las células que forman el epitelio del árbol biliar. No son células pasivas que solo sirven para recubrir los conductos biliares, cumplen también funciones importantes sobre todo en la formación de la

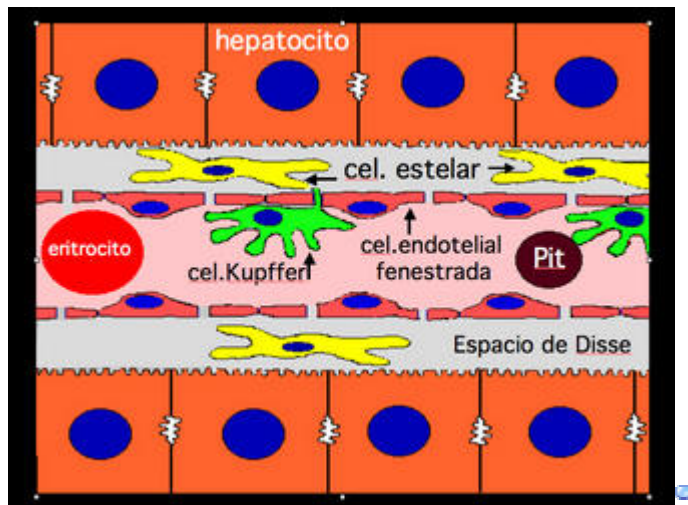
bilis mediante fenómenos de secreción y absorción de diferentes componentes de la misma. Poseen abundancia de ciertas enzimas como la fosfatasa alcalina. De acuerdo con su ubicación en el árbol biliar muestran diferentes características antigénicas. Las que forman parte de los conductos terminales más pequeños muestran mayor inmunogenicidad y son más susceptibles de fenómenos autoinmunes como sucede por ejemplo en la cirrosis biliar primaria

LOS HEPATOCITOS



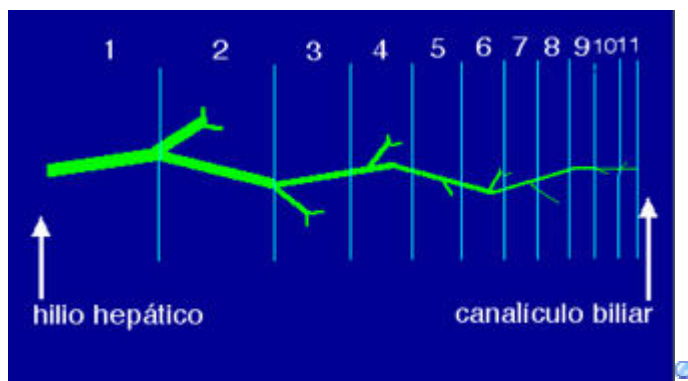
Los hepatocitos son las células parenquimatosas del hígado y desempeñan la mayor parte de las funciones propias del órgano. Constituyen alrededor del 80 % de la masa hepática. Son células muy ricas en enzimas necesarias para efectuar las múltiples actividades metabólicas del hígado. Contienen abundantes organelos tal como mitocondrias que le proveen la energía, retículo endoplásmico rugoso donde se sintetizan proteínas, retículo endoplásmico liso donde se efectúan procesos de detoxificación, un elaborado mecanismo de secreción y excreción constituido por el sistema de Golgi, y una armazón de proteínas filamentosas constituidas por microfilamentos, microtúbulos y filamentos intermedios que forman el andamiaje de sostén. El hepatocito en su polo sinusoidal, en el espacio de Disse, entra en comunicación directa con el plasma sanguíneo, a dicho nivel la membrana plasmática desarrolla múltiples prolongaciones o digitaciones que aumentan considerablemente el área de contacto. En su polo biliar la membrana celular se diferencia para formar junto con hepatocitos vecinos los canalículos biliares por donde drena la bilis hacia el árbol biliar. Lateralmente está en contacto con los hepatocitos vecinos mediante desmosomas, zonas ocluyentes y zonas adherentes de la membrana plasmática.

LAS CÉLULAS DEL HÍGADO



El organismo humano está compuesto por alrededor de 200 tipos diferentes de células que suman alrededor de 900 billones. El hígado comparte células que son comunes a diversos órganos pero tiene varias que se pueden considerar propias: los hepatocitos, los colangiocitos, las células endoteliales fenestradas de los sinusoides y las células estelares. Las células de Kupffer, las células Pit y las células dendríticas, pertenecen al sistema inmunológico pero son residentes del hígado.

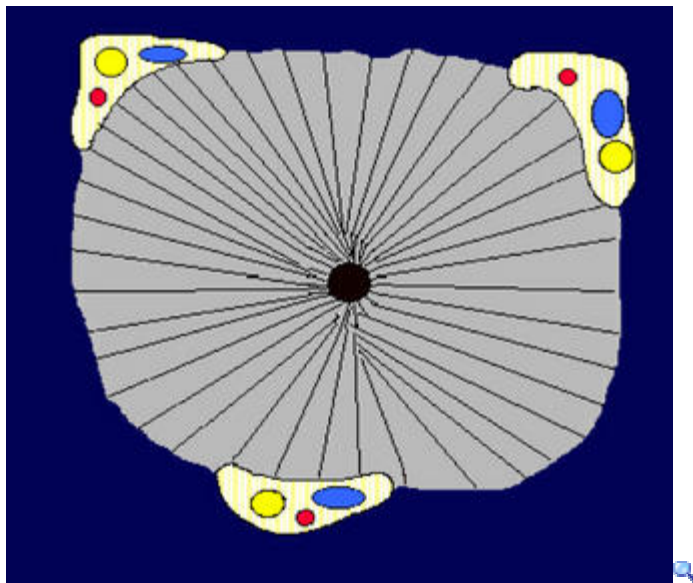
LOS CONDUCTOS BILIARES



Los conductos biliares están revestidos por epitelio constituido por células cúbicas, poseen en su alrededor un plexo arterial proveniente de ramas de la arteria hepática. El árbol biliar está constituido por un conjunto de conductos tubulares que comienzan en los pequeños espacios portales donde reciben la bilis proveniente de los canalículos y se van anastomosando con canalículos vecinos constituyendo los conductos interlobulillares. A medida que se anastomosan los conductos aumentan progresivamente de diámetro conformando los conductos septales hasta formar el conducto hepático común y luego el colédoco al recibir el conducto cístico. Este "árbol" biliar con sus múltiples ramificaciones tiene una longitud máxima de aproximadamente 30 cm desde el canalículo inicial adyacente a la cápsula de Glisson hasta la papila de Vater. El número de ramificaciones va creando grupos de conductos de diferente orden que comenzando desde el hepático

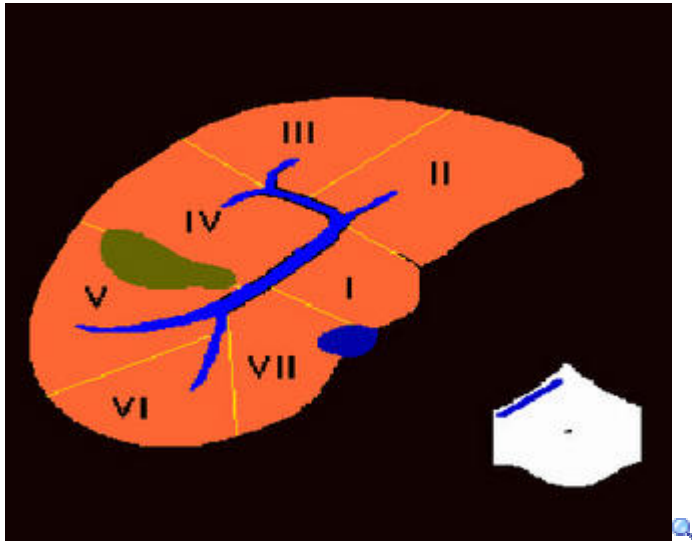
común se numeran progresivamente hasta alcanzar los conductillos más pequeños de orden 11. Un buen estudio mediante colangiografía endoscópica retrógrada que permita plenificar adecuadamente con contraste el árbol biliar visualiza conductos biliares hasta la magnitud 4. El árbol biliar debe drenar los 600 a 800 cc de bilis que se generan diariamente. Diferentes segmentos del árbol biliar poseen características propias y son afectados en forma distinta, por ejemplo, ciertas afecciones afectan exclusivamente los pequeños conductos iniciales y respetan el resto del árbol biliar.

EL LOBULILLO HEPÁTICO



La unidad funcional del hígado está constituida por el lobulillo hepático. Para facilitar la descripción se puede simplificar al lobulillo considerándolo como una esfera, de aproximadamente un milímetro de diámetro, en cuyo centro se encuentra ubicada la vena centrolobulillar y en cuya periferia se ubican en forma más o menos equidistante 6 espacios portales. El espacio portal o tríada portal contiene básicamente 3 elementos: una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta y el canalículo biliar, estos elementos están soportados por escasa cantidad de tejido conectivo laxo. Entre los espacios portales y la vena centrolobulillar se disponen en forma radiada los cordones o trabéculas de hepatocitos separados entre sí por los capilares fenestrados o sinusoides. En el interior de la trabécula en el límite entre dos hepatocitos se encuentra el canalículo biliar que recoge la bilis y la transporta hasta el pequeño conducto biliar del espacio portal. Cada trabécula está constituida por alrededor de 15 hepatocitos que presentan variaciones en relación a su ubicación de tal forma que sus características enzimáticas varían de acuerdo a que se encuentren ubicados cerca del espacio portal o de la vena centrolobulillar. Los hepatocitos periportales reciben una sangre con mayor cantidad de oxígeno que los centrolobulillares. Algunas de estas diferencias explican porque en ciertas patologías predomina la lesión periportal y en otras la pericentral.

LOS SEGMENTOS DEL HÍGADO



La anatomía descriptiva tradicional ha utilizado razgos externos para separar los diferentes lóbulos y segmentos hepáticos; el lóbulo izquierdo se delimitaba del derecho por el ligamento falciforme y la inseción del ligamento redondo. El conocimiento de la disposición de los vasos sanguíneos y de los conductos biliares en el interior del hígado permite separar los diferentes lóbulos y segmentos en base a una anatomía funcional o "quirúrgica" del hígado. De esta forma el lóbulo izquierdo se corresponde con la porción del hígado que recibe la sangre proveniente de las ramas izquierdas de la vena porta y de la arteria hepática y que a la vez drena la bilis a través del conducto hepático izquierdo. Dicho lóbulo ocupa una área mucho mayor a la asignada en la anatomía tradicional ya que se extiende hasta una línea que va de la fosa vesicular a la vena cava que se corresponde con el trayecto de la vena suprahepática media. El ligamento falciforme divide al lóbulo izquierdo en dos grande ssegmentos, el lateral situado a la izquierda y el medial situada a la derecha de dicho ligamento. Un concocimiento más preciso de la disposición intrahepática de vasos y conductos biliares ha permitido delimitar segmentos más pequeños lo cual ha sido de utilidad para facilitar su resección quirúrgica. Estos segmentos han sido identificados con números romanos siendo el I el correspondiente al lóbulo caudado, facil de identificar por su ubicación a la izquierda de la vena cava. Una vez delimitado el segemtno I se continúa en el sentido contrario a las agujas del reloj; el segmento ubicado a la izquierda del lóbulo caudado es el segmento II que ocupa la porción posterior del segmento lateral del lóbulo izquierdo y por delante se encuentra el segmento III que ocupa la porción anterior del mismo. El segmento 4 se corresponde con el lóbulo cuadrado, bien delimitado por el hilio hepático, la fosa vesicular, el ligamento redondo y falcifomre y el borde anterior del hígado. El lóbulo cuadrado o segmento IV ocupa la porción anterior del segmento lateral del lóbulo izquierdo. Estos 4 primeros segmentos configuran el lóbulo izquierdo del hígado. A la derecha de la vesícula y teniendo como uno de sus límites el borde anterior del hígado se encuentra el segmento V. A la derecha del segmento V y ocupando el vèrtice derecho del hígado se encuentra el segmento VI. Posterior y a la derecha de la cava se encuentra el segmento VII y la cúpula

del lóbulo derecho se corresponde con el segmento 8. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982;6:3.