

Interacción entre el hígado y el intestino en la cirrosis

LETICIA MUÑOZ^a Y AGUSTÍN ALBILLOS^b

^aInvestigadora Asociada. Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune. Departamento de Medicina. Unidad I+D Asociada al CNB/CSIC. Universidad de Alcalá. Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III (CIBERehd). Madrid. España.

^bCatedrático de Medicina. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune. Departamento de Medicina, Unidad I+D Asociada al CNB/CSIC. Universidad de Alcalá. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Instituto de Salud Carlos III (CIBERehd). Madrid. España.

Puntos clave

- En la cirrosis, la hipertensión portal, las alteraciones neuroendocrinas y los factores etiológicos dañan la morfología y la función del tracto gastrointestinal. Las consecuencias de este daño son la hiperemia esplácnica, la dismotilidad intestinal y el daño de la barrera mucosa intestinal, así como las alteraciones en la función y la microcirculación gástricas.
- La alta tasa de traslocación bacteriana intestinal que hay en la cirrosis se debe a la concurrencia en esta enfermedad de daño en los 3 pilares que conforman la barrera mucosa intestinal: equilibrio de la flora intraluminal, permeabilidad intestinal y competencia del sistema inmunitario.
- En la cirrosis avanzada, hay un estado proinflamatorio en el ámbito sistémico, caracterizado por la expansión de monocitos productores del factor de necrosis tumoral alfa y de células T-cooperadoras con polarización Th1 y aumento en la concentración sérica de citocinas proinflamatorias.
- Las bacterias entéricas traslocadas y sus productos promueven este estado proinflamatorio sistémico, que se inicia cuando las bacterias traslocadas interactúan y activan a las células inmunitarias de los ganglios linfáticos mesentéricos. Posteriormente, la recirculación de estas células extiende la inflamación al ámbito sistémico.
- La relevancia del estado proinflamatorio sistémico de la cirrosis avanzada radica en su implicación patogénica en la modificación de la expresión clínica y en el empeoramiento de la enfermedad hepática, lo que contribuye al deterioro hemodinámico, al daño de la barrera intestinal y a la progresión de la fibrogénesis hepática.

La interacción entre el hígado y el intestino en situaciones de enfermedad no es sorprendente, pues la función de ambos órganos también está relacionada en condiciones fisiológicas. Esta relación se establece por: *a)* el papel de estos órganos en la absorción y el metabolismo de los nutrientes; *b)* la sangre portal que circula por el sistema de baja presión de los sinusoides hepáticos transportando nutrientes y antígenos bacterianos y alimentarios procedentes del intestino; *c)* la secreción biliar, que representa la función exocrina del hígado, y *d)* las células inmunitarias de ambos órganos^{1,2}.

En este artículo describimos la relación bidireccional que hay entre el hígado y el intestino en la cirrosis, y en concreto el impacto que la cirrosis y la hipertensión portal causan en la morfología y en la función del tubo digestivo. Específicamente revisaremos la manera en que este daño gastrointestinal ocasiona sobrecrecimiento bacteriano intestinal, aumento del paso de microorganismos desde la luz intestinal a la circulación sistémica y activación del sistema inmunitario proinflamatorio en el ámbito sistémico, hechos que pueden contribuir a la progresión de la propia enfermedad hepática.

Interacción entre el hígado y el tracto gastrointestinal en la cirrosis

La morfología y la función del estómago y del tubo digestivo están alteradas en la cirrosis, probablemente como resultado de la hipertensión portal, las alteraciones neuroendocrinas propias de esta enfermedad y por sus factores etiológicos, como el alcohol³ (fig. 1). Las consecuencias principales del daño que causa la cirrosis en el tubo digestivo son:

1. Vasodilatación e hiperemia esplácnica debida al aumento de la producción esplácnica de óxido nítrico y péptidos gastrointestinales vasoactivos, como el glucagón, y cuya relevancia se ha estudiado de manera extensa⁴.

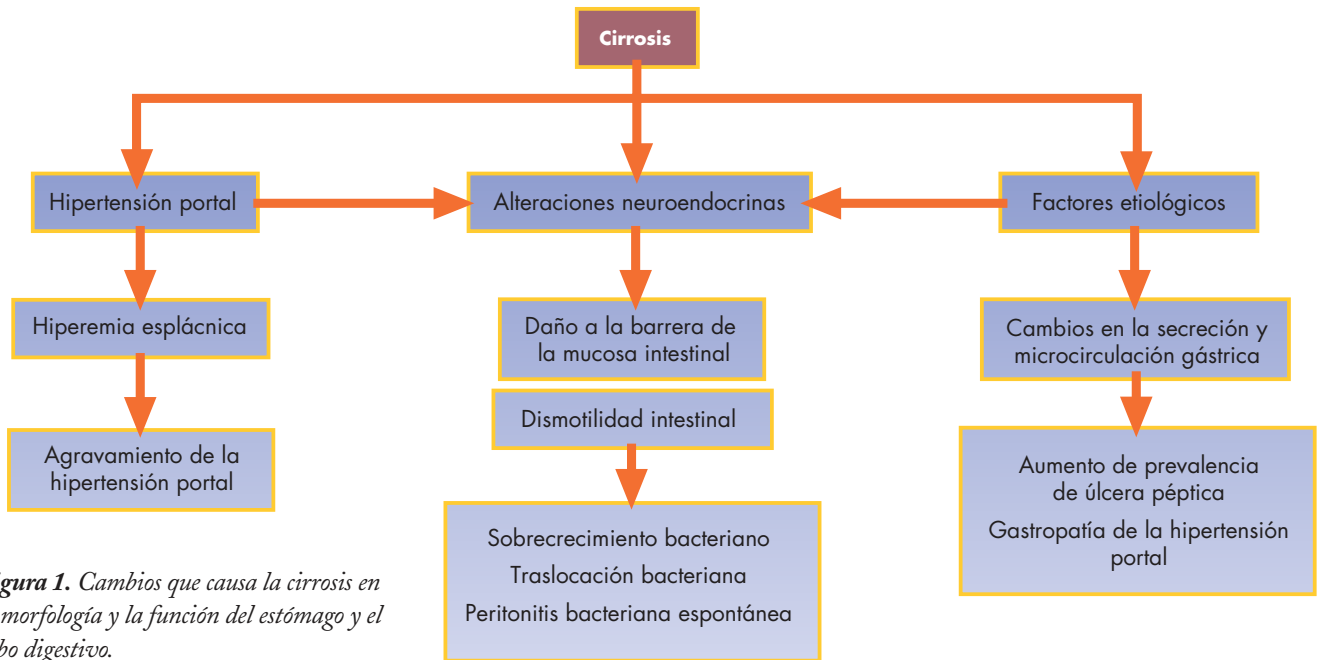


Figura 1. Cambios que causa la cirrosis en la morfología y la función del estómago y el tubo digestivo.

2. Cambios en la microcirculación y función gástrica, probablemente resultado de la incapacidad del hígado cirrótico de metabolizar sustancias que modifican la secreción ácido-péptica, de la hiperemia esplácnica y de la hipertensión portal. Las consecuencias más relevantes de este daño son: a) más prevalencia y virulencia de la enfermedad ácido-péptica, que cursa con una tasa alta de hemorragia por úlcera⁵, y b) la gastropatía de la hipertensión portal^{16,7}.
3. Daño en la barrera mucosa intestinal y dismotilidad del intestino delgado con aumento de la tasa de traslocación bacteriana intestinal (TBI)^{8,9}.

Daño de la barrera mucosa intestinal y traslocación bacteriana en la cirrosis

El daño simultáneo de los 3 pilares en los que asienta la barrera intestinal (microflora intestinal, integridad de la mucosa e inmunidad) es una característica relevante de la cirrosis, y explica la elevada tasa de TBI a los ganglios linfáticos mesentéricos que se observa en esta enfermedad^{3,9,10}.

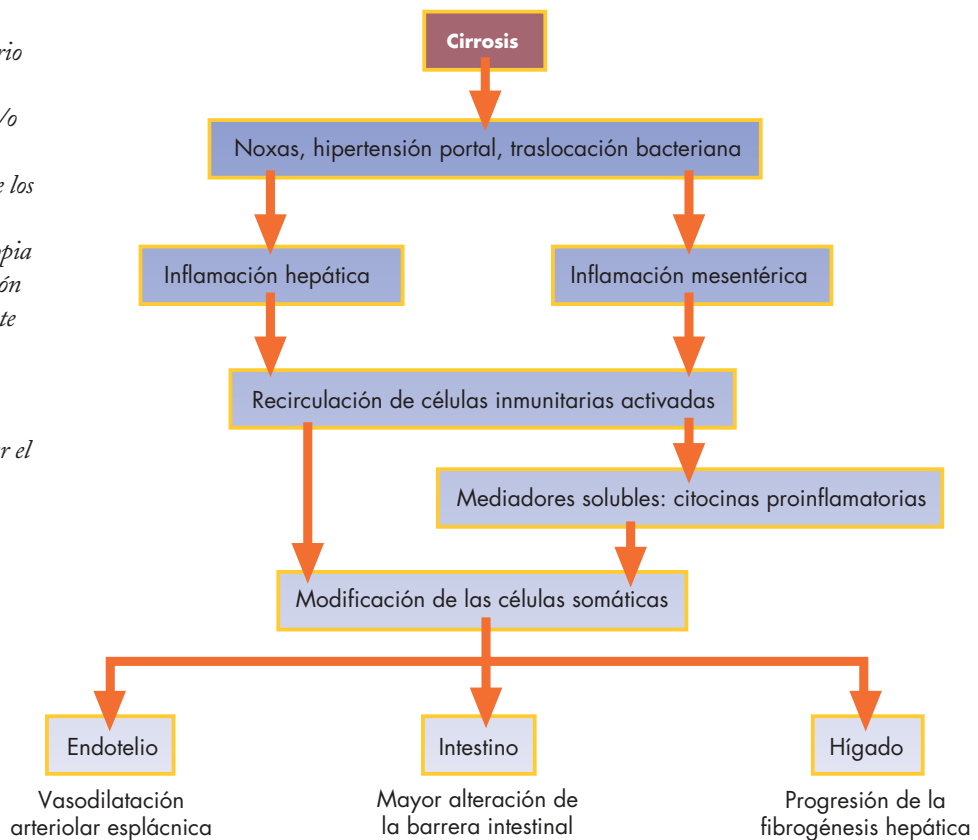
1. Los pacientes y los modelos experimentales de cirrosis muestran anomalías en la función motora coordinada del intestino delgado, que a su vez causan enlentecimiento del tránsito intestinal y sobrecrecimiento de enterobacterias^{8,11,12}. El desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano es la más relevante de las alteraciones intestinales que promueven aumento de la TBI en la cirrosis. De hecho, los tratamientos que estimulan el tránsito intestinal en modelos experimentales de cirrosis reducen la carga bacteriana entérica y la tasa de TBI^{8,13}.
2. La cirrosis también se asocia a alteraciones estructurales y funcionales de la mucosa intestinal, incluidos el estrés oxidativo y el aumento de la peroxidación lipídica y del conte-

- nido de azúcares de las membranas del borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado¹⁴⁻¹⁶. Las consecuencias de estas alteraciones son: a) aumento de la permeabilidad intestinal a microorganismos y macromoléculas⁸, y b) mayor liposolubilidad y adherencia de la flora bacteriana intestinal a la mucosa, con lo que ambas pueden facilitar la TBI¹⁶.
3. Se desconoce la contribución potencial de un daño del sistema inmunitario, asociado a la mucosa intestinal a la TBI de la cirrosis. Los linfocitos intraepiteliales del intestino de ratas cirróticas, principalmente de los individuos con TBI, muestran daño en su capacidad proliferativa y de producción de interferón gamma (IFN- γ); se desconoce la medida en la que esta alteración puede favorecer la TBI¹⁷.

La dismotilidad y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal causan traslocación de bacterias y de productos bacterianos entéricos a los ganglios linfáticos mesentéricos y a la circulación sistémica. La consecuencia inmediata es un aumento en el riesgo de infección bacteriana espontánea en la cirrosis¹⁸. De hecho, el riesgo de infección bacteriana grave y/o de muerte está aumentado en los pacientes cirróticos en los que hay paso frecuente de productos bacterianos entéricos a la circulación sistémica, y que se identifican por un aumento en la concentración sérica de proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) o por la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en suero y líquido ascítico^{18,19}.

La TBI no sólo entraña el riesgo de que la contaminación microbiana progrese a una infección establecida, sino también el peligro que se deriva de la respuesta proinflamatoria del sistema inmunitario del huésped a los productos bacterianos traslocados. La interacción intermitente, pero continua, de las bacterias intestinales o sus productos con las células inmunitarias contribuye a activar el sistema inmunitario inflamatorio en el ámbito sistémico en la cirrosis. En este sentido, se ha demostrado que los pacientes y los modelos

Figura 2. Mecanismos de activación del sistema inmunitario inflamatorio en la cirrosis. Las células inmunitarias activadas y/o sus mediadores solubles pueden modificar las células somáticas de los tejidos y contribuir al deterioro hemodinámico, al daño de la propia barrera intestinal y a la progresión de la fibrogénesis hepática. De este modo, la activación del sistema inmunitario inflamatorio contribuye a desarrollar las manifestaciones clínicas y acelerar el curso de la cirrosis.



experimentales de cirrosis presentan una expansión marcada de los monocitos productores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en sangre periférica, junto con la polarización de las células T cooperadoras hacia un patrón de activación Th1 con aumento en la producción de IFN- γ ²⁰⁻²². La expansión de estas células, anormalmente activadas en la sangre periférica de pacientes y modelos experimentales de cirrosis, aumenta los valores séricos de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , el IFN- γ , la interleucina (IL) 1-beta y la IL-6^{20,21,23-26}. Es importante mencionar que, en la fase avanzada, ascítica, de la cirrosis la activación inmunitaria se inicia en los ganglios linfáticos mesentéricos cuando las bacterias traslocadas interactúan con las células inmunitarias allí residentes. Después, los monocitos y las células T activadas acceden a la sangre periférica por recirculación, y extienden la inflamación en el ámbito sistémico²¹.

La traslocación bacteriana intestinal y la activación del sistema inmunitario inflamatorio agravan el curso de la cirrosis

Evidencias crecientes indican que la cirrosis debe considerarse como una enfermedad en la que la activación del sistema inmunitario inflamatorio desempeña un papel patogénico relevante que contribuye a modificar la expresión clínica y a acelerar el curso de la enfermedad^{3,21-23}. Las células inmunitarias activadas y/o sus mediadores solubles pueden modificar las células somáticas de los tejidos y contribuir al deterioro hemodinámico, al daño de la propia barrera intestinal y a la progresión de la fibrosis hepática (fig. 2):

1. Deterioro hemodinámico. Diferentes estudios demuestran que el deterioro circulatorio, identificado por la mayor hipotensión arterial, hiporreactividad vascular y estimulación de

los sistemas vasoactivos endógenos, es más intenso en ratas cirróticas con TBI y en pacientes con LBP sérica aumentada o ADN bacteriano circulante^{23,26,27}. Además, la contribución del estímulo bacteriano entérico al deterioro hemodinámico de la cirrosis se demuestra por la atenuación de estas alteraciones tras tratamiento con norfloxacino^{20,26,28,29}. Se cree que la liberación de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , estimulada por la endotoxina, activaría a la óxido nítrico sintetasa y agravaría la vasodilatación periférica y el pronóstico de la cirrosis^{4,23}. La acentuación de la vasodilatación periférica puede agravar el pronóstico del paciente con cirrosis, y ello explicaría la mayor mortalidad de los pacientes cirróticos con presencia en el suero de ADN bacteriano¹⁹.

2. Daño en la barrera intestinal. Los productos bacterianos, como la endotoxina, procedentes de las bacterias traslocadas, pueden aumentar la actividad de la óxido nítrico sintetasa de la pared intestinal, lo que empeora la disfunción de la barrera intestinal y aumenta la TBI^{30,31}.

3. Progresión de la fibrogénesis. La endotoxina y las citocinas proinflamatorias pueden estimular receptores localizados en la superficie de las células estrelladas, como CD14 y Toll-like receptor-4, y activar el receptor nuclear NF- κ B. De ello se derivan 2 consecuencias: a) aumento de la expresión de citocinas y quimiocinas, y b) inhibición de la apoptosis de estas células³²⁻³⁴.

Bibliografía

1. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:331-41.
2. Bowen DG, McCaughan GW, Bertolino P. Intrahepatic immunity: a tale of two sites? *Trends Immunol.* 2005;26:512-7.

3. Albillos A, Muñoz L, Nieto M, Úbeda M, Lario M, De la Hera A, et al. The intestine and the liver: On the sites of immune system activation in cirrhosis. En: Arroyo V, Navasa M, Forns X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés R, editors. *Advances in the therapy of liver diseases*. Barcelona: Ediciones Ars Medica; 2007. p. 123-8.
4. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35:478-91.
5. Vergara M, Calvet X, Roque M. *Helicobacter pylori* is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:717-22.
6. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut*. 2001;49:866-72.
7. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology*. 2000;119:181-7.
8. Pérez-Páramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31:43-8.
9. Albillos A, De la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepatol*. 2002;37:523-6.
10. Albillos A, De la Hera A, Álvarez-Mon M. Experimental models of spontaneous bacterial peritonitis. En: Ginés P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. London: Blackwell Publishing; 2005. p. 411-21.
11. Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:828-32.
12. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1998;28:1187-90.
13. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuñiga V, Planas R, Vinado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31:858-63.
14. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, Reddy JB, Pulimood A, Balasubramanian KA. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology*. 2002;35:622-9.
15. Chiva M, Guarner C, Peralta C, Llovet T, Gomez G, Soriano G, et al. Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:145-50.
16. Natarajan SK, Ramamoorthy P, Thomas S, Basivreddy J, Kang G, Ramachandran A, et al. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology*. 2006;43:837-46.
17. Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y, Hara Y, Hokari R, Ogawa T, et al. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol Lett*. 2003;90:3-11.
18. Albillos A, De la Hera A, Álvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet*. 2004;363:1608-10.
19. Zapater P, Francés R, González-Navajas JM, Moreu R, Llanos L, Pascual S, et al. Presence of bacterial DNA is a new survival indicator in patients with cirrhosis and non-infected ascitic fluid. *Hepatology*. 2007;46Suppl 1:251A.
20. Albillos A, De la Hera A, Reyes E, Monserrat J, Muñoz L, Nieto M, et al. Tumor necrosis factor- α expression by activated monocytes and altered T-cell homeostasis in ascitic alcoholic cirrhosis: amelioration with norfloxacin. *J Hepatol*. 2004;40:624-31.
21. Muñoz L, Albillos A, Nieto M, Reyes E, Lledó L, Monserrat J, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF- α production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:411-9.
22. Albillos A, Muñoz L, Nieto M, Ubeda M, De-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Systemic effects of TNF- α secreted by circulating monocytes and fatigue in cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:1399.
23. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Miltien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest*. 1999;104:1223-33.
24. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992;103:264-74.
25. Deviere J, Content J, Denys C, Vandenbussche P, Le Moine O, Schandene L, et al. Immunoglobulin A and interleukin 6 form a positive secretory feedback loop: a study of normal subjects and alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology*. 1992;103:1296-301.
26. Albillos A, De la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37:208-17.
27. González-Navajas JM, Bellot P, Francés R, Zapater P, Muñoz C, García-Pagán JC, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol*. 2008;48:61-7.
28. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:186-93.
29. Tazi KA, Moreau R, Herve P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, Bert F, et al. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology*. 2005;129:303-14.
30. Chavez A, Menconi MJ, Hodin RA, Fink MP. Cytokine-induced epithelial hyperpermeability: role of nitric oxide. *Crit Care Med*. 1999;27:2246-51.
31. Unno N, Wang H, Menconi MJ, Tytgat SH, Larkin V, Smith M, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates endotoxin-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. *Gastroenterology*. 1997;113:1246-57.
32. Paik YH, Lee KS, Lee HJ, Yang KM, Lee SJ, Lee DK, et al. Hepatic stellate cells primed with cytokines upregulate inflammation in response to peptidoglycan or lipoteichoic acid. *Lab Invest*. 2006;86:676-86.
33. Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2003;37:1043-55.
34. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115:209-18.

Bibliografía recomendada

Albillos A, De la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37:208-17.

Un aumento de la concentración sérica de la proteína de unión a lipopolisacáridos identifica a pacientes cirróticos con ascitis con una acentuada respuesta proinflamatoria sistémica y un deterioro hemodinámico mayor. Esta respuesta se relaciona con la interacción de bacterias y productos bacterianos entéricos con el sistema inmunitario del huésped.

Albillos A, De la Hera A, Álvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet*. 2004;363:1608-10.

Los pacientes cirróticos con ascitis y aumento en la concentración sérica de proteína de unión a lipopolisacáridos presentan un riesgo aumentado de infección bacteriana grave.

González-Navajas JM, Bellot P, Francés R, Zapater P, Muñoz C, García-Pagán JC, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol*. 2008;48:61-7.

Este estudio utiliza la determinación de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano circulante para identificar a los pacientes cirróticos con traslocación bacteriana. Los pacientes con fragmentos circulantes de ADN de bacterias grampositivas y gramnegativas presentan una intensa respuesta inmunitaria inflamatoria en el ámbito sistémico.

Muñoz L, Albillos A, Nieto M, Reyes E, Lledó L, Monserrat J, et al. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF- α production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:411-9.

El proceso inflamatorio característico de la cirrosis descompensada se inicia en las células del sistema inmunitario del territorio linfático mesentérico, y posteriormente se extiende en el ámbito sistémico por recirculación de estas células. Las bacterias entéricas desempeñan un papel patogénico relevante en la activación del sistema inmunitario inflamatorio en el ámbito sistémico.