

11227  
24/5



# Universidad Nacional Autónoma de México

HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ"  
I. S. S. S. T. E.

EFFECTOS DE LA COLCHICINA SOBRE LA  
CIRROSIS HEPATICA

## Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

presenta

**ALBERTO CHONG CHIQUETE**



México, D. F.

1982

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A LUIS ALBERTO:

En la continuación de un ideal y  
a la voz que me dice adelante.

A MIS PADRES:

JOSE Y GUADALUPE,

Por su apoyo, cariño y comprensión para llegar juntos al fin\_  
de una meta.

A CARMEN:

En el fin y principio de un camino.

A MIS HERMANOS:

PEPE, ALMA Y LUPITA,

Por su apoyo y comprensión.

A LUIS, JAIME Y MARTHA:

Compañeros en el inicio de un camino.

A TODA MI FAMILIA:

Por la unión que venció distancia y tiempo.

A TODOS MIS AMIGOS:

Por brindarme su amistad.

A LOS MEDICOS ADSCRITOS DEL SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA.

AL DR. ALFONSO SEPULVEDA Y

AL DR. MANUEL OROZCO R.,

Por su confianza y amistad.

A MIS COMPAÑEROS DE GENERACION:

MARIA EUGENIA VARGAS,

MARIA EUGENIA VELASCO,

JUAN CARLOS HERNANDEZ,

EDUARDO GONZALEZ y

BUENAVENTURA DIAZ.

A TODO EL PERSONAL DE ENFERMERIA DEL  
C. H. "DR. DARIO FERNANDEZ".

A AQUEL QUE EN SU DOLOR, FUE MI MAS GRANDE MAESTRO.

HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ".

I. S. S. S. T. E.

M E D I C I N A   I N T E R N A .

"EFECTOS DE LA COLCHICINA SOBRE LA CIRROSIS HEPATICA".

(ESTUDIO PROSPECTIVO DE TRES AÑOS).

P R E S E N T A .

DR. ALBERTO CHONG CHIQUETE.

DR. JESUS GARZA GARCIA (COORDINADOR).

DR. HUMBERTO ZAMORA (IN MEMORIAM).

JEFE DE SERVICIO

DR. MANUEL OROZCO R.

# I N D I C E .

	NUM. DE PAGINA.
INTRODUCCION.-----	1
ETIOLOGIA.-----	4
ANATOMIA PATOLOGICA.-----	11
PATOGENESIS DE LA CIRROSIS.-----	17
ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA PROCOLAGENA.-----	24
TRANSCRIPCION Y TRANSLACION DE LAS CADENAS -- PRO-ALFA.-----	28
TRANSLOCACION Y SECRECION.-----	33
PROCESO EXTRACELULAR.-----	36
ANATOMIA PATOLOGICA Y PATOGENIA.-----	38
CLASIFICACION.-----	40
CLASIFICACION DINAMICA.-----	47
CLASIFICACION CLINICA.-----	48
CLASIFICACION ETIOLOGICA.-----	51
CUADRO CLINICO Y FISIOPATOLOGIA.-----	55
EXAMENES DE LABORATORIO.-----	64
TRATAMIENTO.-----	68
EFFECTOS DE LA COLCHICINA EN LA CIRROSIS HEPA- TICA.-----	72
MATERIAL Y METODOS.-----	76
RESULTADOS.-----	81
DISCUSION.-----	92
BIBLIOGRAFIA.-----	95

## I N T R O D U C C I O N .

La cirrosis es un término genérico que incluye todas -- las formas de enfermedad crónica difusa del hígado, caracterizada por pérdida importante de células hepáticas, colapso\_ y fibrosis de la red de reticulina de soporte, con distor-- sión del lecho vascular y regeneración nodular del resto de\_ las masas hepáticas a nivel celular. Es una enfermedad de fi siopatología incierta con un metabolismo de la colágena im-- portantemente alterada en donde una amplia variedad de moda- lidades terapéuticas han sido usadas con mínimos o nulos re- sultados. Representa la etapa terminal de un gran número de\_ lesiones hepáticas crónicas, que afectan al hígado en forma\_ difusa. En general se le considera como una enfermedad letal. La sobrevida promedio en caso de cirrosis compensada a cinco y diez años, es de aproximadamente del 60 y 40%, mientras -- que en caso de descompensación disminuye a 33 y 7%, respecti\_ vamente. Estas cifras estadísticas son el fiel reflejo del - hecho de que hasta ahora el tratamiento de la cirrosis hepá- tica, ha sido fundamentalmente el del manejo de las complica\_ ciones de la misma, tales como el de la hipertensión portal\_ (sangrado de várices esofágicas y retención de líquidos) y -

de la insuficiencia hepática (encefalopatía hepática, desnuc-trición), (1, 2 y 3).

El término cirrosis viene de la palabra griega "Kippos". Aunque ha sido la costumbre de atribuir la descripción de cirrosis a Laennec, el endurecimiento y disminución ha sido reconocida por los griegos y romanos, mucho tiempo antes. En el segundo siglo, antes de Cristo, Aretaus describió la inflamación del hígado como una condición que puede llevar al endurecimiento de éste (Cirros).

Vesalius en 1543, fue el primero que sugirió que la ingestión de alcohol podría ser dañina para el hígado y en 1793, Matthew Baillie llamó la atención a la relación, entre los bebedores de alcohol y la enfermedad hepática. Acitis con cirrosis fue primeramente descrita en 1590, la descompen-sación hepática con cirrosis en 1685 y la hipertensión por-tal en 1761 Carswell, en 1838 dió la primera descripción histológica de la cirrosis hepática. Laennec consideró que la fibro-sis septal se desarrollaba de la formación de nuevo te-jido conectivo y Rokitansky en 1842, sugirió que la cirrosis es el resultado de una respuesta activa del tejido conectivo a alteraciones circulatorias y a una reacción inflamatoria. Más aún, la actividad de fibrogénesis como una parte inte-gral en el proceso cirrótico, ha sido identificado desde ha-ce más de cien años.

La definición aceptada de cirrosis, fue sugerida en 1930 por Rossle, quien propuso tres criterios para la cirro-sis:

- 1).- Necrosis del parenquima hepático.

- 2).- Formación activa del tejido conectivo.
- 3).- Regeneración de las células hepáticas distorsionadas en forma nodular.

La idea de obtener tejido de un paciente vivo con propósitos diagnósticos, no entró en el pensamiento médico hasta la segunda mitad del siglo XIX. La primera persona en obtener una pieza de tejido de un paciente vivo, para el diagnóstico microscópico fue un ginecólogo. La palabra Biopsia fue acuñada por Besnier en 1879. Paul Ehrlich fue en 1884 el primer investigador que llevó a cabo una biopsia hepática en un humano.

## E T I O L O G I A .

La etiología de la cirrosis usualmente, no puede ser -- identificada por la clasificación morfológica de la cirrosis hepática (5 y 6).

Las dos causas más comunes en la producción de cirrosis, son la hepatitis viral y el alcoholismo. (Otras entidades -- etiológicas sospechosas, se mencionan en el capítulo de clasificación).

### HEPATITIS ALCOHOLICA:

La hepatitis alcohólica es una lesión pre-cirrótica. La cirrosis alcohólica se desarrolla como consecuencia de ésta. La hepatitis alcohólica usualmente se desarrolla después de años de beber en exceso, aunque en algunos pacientes se presenta en menos tiempo, en otros nunca se desarrolla aún después de décadas de ingestión de alcohol, más del 80% de pacientes con hepatitis alcohólica han sido bebedores por cinco años o más, antes de desarrollar algún síntoma atribuible a enfermedad hepática. La posibilidad de desarrollar hepatitis alcohólica, es pequeña en aquellos que han bebido menos de 60 gm/por día de etanol, (aproximadamente 6 oz de 86 pruebas de whiskey o tres cuartos de litro de vino), o para --

quien el ethanol provee menos del veinte por ciento de sus calorías diarias.

El riesgo de enfermedad hepática aumenta de acuerdo al consumo diario de ethanol y aumenta si aumenta el tiempo de ingestión. Las posibilidades de hepatitis alcohólica son mayores en aquellos en que el consumo diario de ethanol excede 160 gm. (Hay que hacer notar que 160 gm de ethanol provee 1120 calorías y que 21 oz de wishey es lo que es capaz de metabolizar diariamente la mayoría de los adultos no bebedores). Es importante realzar que el beber grandes cantidades de alcohol, es esencial para el desarrollo de hepatitis alcohólica, no es determinante el hecho de "emborracharse".

La hepatitis alcohólica se desarrolla en personas activas y productivas, algunas con éxitos en negocios o de cuidados profesionales y tienen posición de responsabilidad, pero quienes raramente si es que nunca muestran signos de intoxicación.

Aunque la patogénesis de la hepatitis alcohólica no es bien entendida, está relacionada con otros factores además del hecho de beber. Personas mayores de treinta años o más, con desnutrición o deficiencia vitamínica, presentan un hígado susceptible de que en presencia de ethanol produzcan necrosis hepatocelular y fibrosis. La desnutrición es frecuente en pacientes con hepatitis alcohólica y es probable que no sea tan frecuente entre pacientes de estrato social más alto. El papel preciso de las vitaminas, proteínas o calorías en el desarrollo de hepatitis alcohólica, o en la pro-

gresión de esta lesión a cirrosis hepática, aún no está bien entendida.

Se ha enfatizado la posible importancia de factores genéticos y predisposición constitucional en el daño hepático por alcohol, se ha propuesto un papel genético ligado al sexo. Diversas observaciones sugieren aumento de la susceptibilidad al daño hepático por alcohol entre las mujeres (7, 8, 9 y 10), particularmente mujeres negras, esta hipótesis es fuertemente apoyada por las observaciones de que la tasa de mortalidad por hepatitis alcohólica, es más alta entre mujeres que entre hombres, los estudios de autopsia además muestran que el porcentaje de edad de mujeres con cirrosis hepática, es de diez años menor que el de los hombres, además que la proporción de mujeres con cirrosis hepática, menores de cuarenta años de edad, es más alta (11 y 12).

En un estudio que comprendió a trescientos treinta y cuatro alemanes alcohólicos, Leibach demostró una relación cuantitativa entre la cantidad y duración de beber y la cirrosis hepática alcohólica, los cambios histopatológicos encontrados en las biopsias hepáticas y el consumo diario de ethanol, fueron comparados en dos grupos, quienes bebían:

- 1).- Menos de 160 gr/día.
- 2).- Más de 160 gr/día.

El promedio de duración de ingesta de ethanol fue el mismo en ambos grupos. Las biopsias hepáticas fueron normales cuatro veces más frecuentes y ocurrió menos hepatitis alcohólica en menos de la mitad, quienes bebieron menos de

160 gr de ethanol por día, comparado con aquellos quienes tomaban diariamente más de 180 gr de ethanol. La esteatosis -- ocurrió con igual frecuencia en los dos grupos, pero la cirrosis se desarrolló solamente en el segundo grupo.

Parece ser que ambos: la taza de ingesta de ethanol y el consumo a largo plazo, son factores esenciales en la producción de cirrosis. Estos datos apoyan a Pequignot's, que sugiere que la dosis promedio cirrogénica es el consumo diario de 180 gr de ethanol por veinticinco años. Esto es aproximadamente el equivalente a 21,000 botellas de vino francés o 5800 botellas de whiskey.

Aunque estas consideraciones son de gran importancia para entender el efecto de la ingesta de ethanol en la cirrosis, es bueno recordar que la hepatitis alcohólica y la cirrosis se pueden desarrollar individualmente después de cortos períodos de beber excesivamente. La hepatitis alcohólica se sabe, que se puede desarrollar después de menor de un año de un consumo excesivo de ethanol y la cirrosis dentro de -- los diez y ocho meses siguientes a la hepatitis alcohólica.

#### H E P A T I T I S .

La primera sugerencia que la hepatitis puede progresar a cirrosis, fue hecha por Jones y Minots en 1923. La primera vez que se documentó cirrosis después de hepatitis viral aguda por biopsias hepáticas seriadas, fue en 1941 (13), y antes de 1950 fueron publicados tres estudios en la que presentaban evidencia por biopsia de la producción de cirrosis después de hepatitis.

Aunque la hepatitis epidémica fue propuesta de ser una causa de cirrosis, numerosos casos de hepatitis seguidos por largo tiempo, no demostraron gran incidencia de cirrosis, estas observaciones fueron hechas entre el personal afectado de hepatitis, durante la segunda guerra mundial (14, 15, 16 y 17). El más reciente estudio de 5393 soldados, quienes tuvieron hepatitis viral durante la segunda guerra mundial a la fecha, no mostraron un aumento en la incidencia de cirrosis en comparación de los 2696 que estuvieron como control. Tampoco se encontró cirrosis después de un largo período de tiempo en 2778 pacientes, quienes tuvieron hepatitis en Yugoslavia, durante la segunda guerra mundial, cuando ellos estaban entre los cinco y quince años de edad.

Se ha estimado que la cirrosis se desarrolla después de la hepatitis en el 0.7% en pacientes en los Estados Unidos de Norteamérica y 0.5% en pacientes de Alemania.

La mejor evidencia que uno puede encontrar en apoyo a que la hepatitis pueda ser causa de cirrosis, es tomada de los estudios de pacientes, quienes tienen bien documentada hepatitis viral y que han sido seguidos por largos períodos de tiempo y con biopsias hepáticas seriadas. El primero en llevar a cabo este tipo de estudios, fue Roholm e Iverson en 1939.

A partir de 1939 a habido diversas observaciones aisladas. A pesar de la dificultad de encontrar una evidencia estadística determinante de la asociación de hepatitis y cirrosis, existen más evidencias que indican la probabilidad de

desarrollar cirrosis en pacientes, quienes tienen forma seve  
ra de hepatitis (18, 19 y 20). Se ha sugerido que los pacientes,  
quienes eventualmente desarrollan cirrosis después de un ataque de hepatitis viral, son aquellos quienes presentan necrosis confluyente en la fase aguda de la enfermedad. La ta  
za de mortalidad de hepatitis con necrosis confluyente, es --  
considerablemente mayor que en la hepatitis viral típica. Si  
la cirrosis se desarrolla como el resultado de un ataque seve  
ro de hepatitis viral, toma usualmente diversos meses a --  
dos años. (18).

En Oslo, 325 de 373 pacientes, quienes tuvieron hepatis, fueron seguidos por examinación o cuestionario. De esos casos la cirrosis se desarrolló en cuatro a siete meses y --  
8,26 meses y nueve años después del ataque agudo de hepatis. (21).

Algunas hepatitis virales con necrosis confluyente que --  
progresaron a cirrosis, fueron debidas a infección por Virus B. Un grupo de ciento cuatro pacientes seleccionados (61% --  
adictos a drogas), fueron estudiados a largo plazo. La cirrosis  
se desarrolló en cinco, tres de esos cinco fueron positivos  
a HB<sub>S</sub>A<sub>g</sub>) (22). Veinticinco casos de cirrosis fueron ob--  
servados durante un lapso de diez años de alrededor de tresmil  
pacientes con hepatitis viral. El HB<sub>S</sub>A<sub>g</sub> persistió en --  
aquellos en que la enfermedad progresó a cirrosis.

Entre 1968 y 1970, quince estudios fueron reportados, --  
en los cuales el antígeno de superficie de la hepatitis B --  
fue observado en aquellos pacientes que presentaron cirrosis

no alcohólica. Un total de un mil setenta y seis pacientes, fueron examinados por el método de difusión en gel de agar, 11% de estos pacientes tuvieron reacción positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B. La hepatitis B juega un papel importante como una entidad etiológica de cirrosis en Africa, está claro también que el  $HB_{Sg}A$  es directamente un factor etiológico, no sólo en la producción de cirrosis, sino también de hepatoma. En un estudio controlado, pacientes con hepatitis aguda, tipo B y no-B. En el grupo de  $HB_{Sg}A$  diez de ciento cincuenta y cuatro desarrollaron hepatitis crónica activa y cuatro de esos diez desarrollaron cirrosis. Solamente uno de los ciento cincuenta y cuatro  $HB_{Sg}A$ -negativos desarrollaron hepatitis crónica activa y también cirrosis.

Un aumento en la incidencia de hepatitis crónica activa y cirrosis, fue reportada en los países escandinavos, en dos epidemias entre mujeres por arriba de cuarenta años de edad. El papel de Oxifenisatín consumido en laxantes como un factor en la patogénesis de enfermedad hepática crónica activa, entre estas mujeres no puede ser excluido. (21 y 23).

## ANATOMIA PATOLOGICA.

### ESTRUCTURA NORMAL. HEPATICA.

El hígado es el órgano mayor de la economía, en el adulto pesa unos 1,400 grms. Se trata de una glándula epitelial con funciones dobles, exocrinas y endocrinas. El hígado tiene un color pardo rojizo, en su mayor parte se encuentra en la porción derecha del cuerpo, con la parte superior convexa adaptada a la superficie inferior, cóncava del diafragma. Tiene dos lóbulos principales, el derecho mayor que el izquierdo. Está revestido por una cápsula de tejido conectivo (Cápsula de Glisson). En la parte y a partir de la cápsula, se extiende el árbol de tejido conectivo, penetrando en la sustancia del hígado. En la sustancia del hígado este árbol de tejido conectivo, se ramifica tan ampliamente que ninguna parte de la sustancia hepática está a distancia mayor de uno o dos milímetros de una, o más generalmente de varias de sus ramas. El órgano de tejido conectivo ramificado proporciona sostén interno al hígado. Además, el tronco y sus ramas proporcionan el medio en el cual ramas de la vena porta, la arteria hepática y el conducto biliar como los linfáticos suelen ser contenidos, de manera que ramas de estos tubos van a

parar a todas partes del hígado. A nivel de la porta, la vena porta y la arteria hepática, penetran en la sustancia del tronco de tejido conectivo y después cada uno de los vasos se ramifica siguiendo cada rama del árbol. Los vasos linfáticos principales y los dos conductos biliares principales, -- uno procedente del lóbulo derecho y el otro del izquierdo -- abandonan el hígado a nivel de la porta. Los dos conductos biliares principales, pronto se unen para formar un conducto único. Este se une al conducto cístico procedente de la vesícula y el coledoco lleva bilis al duodeno.

La sangre abandona al hígado por la vena suprahepática, esta última no viaja en la rama del árbol del tejido conectivo, sus tributarias y las propias venas suprahepáticas siguen cursos diferentes del que corresponde al árbol de tejido conectivo a través de la sustancia hepática. Las venas suprahepáticas y sus tributarias se acompañan de muy poco tejido conectivo. Finalmente se vacían en la vena cava cuando ésta se encuentra en estrecho contacto con la parte posterior del hígado.

Rappaport fue el que describió, la microcirculación hepática, él identificó la unidad microcirculatoria como el -- sistema básico de la estructura anatómica del hígado. La unidad microcirculatoria es la base, no solamente de la anatomía vascular y de la unidad funcional estructural, sino también, de la integración funcional de la unidad hepática, el acino hepático.

El acino hepático simple, está compuesto de un pequeño grupo de hepatocitos, que rodean la vena que suministra nu-

trientes, ductos biliares, vasos linfáticos y nervios. El acino hepático complejo, está compuesto de un gran grupo de hepatocitos que rodean los vasos de nutrientes preterminales, estos vasos también acompañan por las preterminales y terminales de ductos biliares, linfáticos y fibras nerviosas. El centro del acino hepático suministra sangre aferente: la arteriola hepática terminal y la vénula portal. La presión en la vénula portal es baja y un mecanismo de compuertas en la vena arterioportal, están localizados en el área periportal, en el eje sinusoidal, el sitio de intercambio de sangre hepática arteriolar y venosa portal, la presión arterial asegura la velocidad de flujo, el cual ejerce un efecto de sifón sobre la interconexión de sinusoides. La sangre arteriolar, viene directamente del eje arteriolar o indirectamente, de los capilares arteriolar, alrededor de los ductos biliares.

La periferia de un acino simple está cerca de los vasos eferentes. Cada acino, usualmente drena dentro de dos vénulas hepáticas (comunmente aunque erróneamente llamadas venas centrales), estas vénulas hepáticas drenan por lo menos en tres o seis acinos simples. En un sentido tridimensional, estas venas hepáticas se interrelacionan con la pequeña triada portal triangular, conteniendo los vasos preterminales. Cuando estos son vistos en un espacio bidimensional, como ordinariamente se hacen en los cortes histológicos, aparecen cada una de estas venas hepáticas rodeadas de tres triadas portales triangulares de los cuales las ramas aferentes termina-

les suministra a tres acinos simples. En resumen, las ramas vasculares terminales, ductos biliares y linfáticos, también se interrelacionan con las vénulas hepáticas (Vena Central). Esto es una proyección bidimensional que da la apariencia de un hexágono.

Cada acino simple o lóbulo, puede ser dividido en tres zonas dependiendo de la proximidad, del hepatocito al eje de flujo de sangre de las ramas hepática arteriolar y vena portal. La zona uno está cerca del eje de suministro de sangre y desde el punto de vista circulatorio, contiene el grupo de hepatocitos más próximos en el acino hepático. En esta zona la sangre que llega a las células, tiene un alto gradiente de oxígeno y nutrientes, aquí están las células metabólicamente más activas, ellas son las más resistentes a lesiones y son las últimas en ser destruidas por mecanismos patológicos. Después de la recuperación son las primeras en multiplicarse y restaurar la masa de parenquima hepático.

La zona tres es la microcirculación periférica del acino hepático, las células en esta zona son las primeras en ser dañadas y las últimas en regenerarse, tienen un aporte sanguíneo con un bajo  $pO_2$  y un alto  $pCO_2$ , Las células de la zona dos están entre esas dos zonas y son intermedias en su actividad metabólica y en la calidad de su aporte sanguíneo. Las tres zonas del acino simple, se definen por su proximidad a sus terminales arteriales o venosas y no por su proximidad al espacio portal.

El contenido de organelos y enzimas de las células en -

Las tres diferentes zonas de los acinos hepáticos, son distintos, esto parece ser por el grado de diferenciación celular relacionada a su posición anatómica.

La zona uno contiene células ricas en ciertas enzimas oxidativas, tales como deshidrogenasa alcohólica, comparadas con las de la zona tres, las cuales son ricas en deshidrogenasa láctica, las células de la zona uno son más numerosas y tienen mitocondrias más grandes y así tiene más contenido de enzimas para el ciclo de Krebs. La alta concentración de glucosa-6-fosfato en las células de la zona uno, explica el por qué es en esta área en donde primeramente se deposita el glucógeno, también la formación de proteínas, citogénesis y mitosis son más activas aquí. Las células de la zona tres son el mecanismo de metabolismo de drogas, son ricas en microsomas y esterasa, diaforasas y deshidrogenasas. Aunque se ha reconocido la heterogenicidad metabólica de varias zonas, no se han definido en una forma completa.

El acino hepático complejo está por menos compuesto de tres acines hepáticos simples y un pequeño grupo de hepatocitos que están adyacentes y alrededor de las ramas preterminales, ductos biliares, linfáticos y nervios. La arterioesclerosis, la preterminal y la vénula portal, se divide en tres ramas terminales, las cuales están en el eje de los vasos para cada uno de los tres acines hepáticos simples, los sinusoides de cada uno de los acines hepáticos, simples drenan dentro de por lo menos dos vénulas hepáticas, las cuales están situadas entre las tres zonas adyacentes al acine simple.

A menudo, una vénula hepática drena en más de uno acine simple o complejo, en estos casos sólo un acine, puede ser afectado por una enfermedad y los otros no, esto explica el porqué lesiones tales, como esteatosis o necrosis, pueden ser encontradas en un lado de la vénula hepática, pero no en el otro, porque la severidad del daño hepatocelular o fibrosis no se distribuye uniformemente alrededor de las vénulas hepáticas y porque en la hepatitis alcohólica esas vénulas están comprimiendo de una manera asimétrica.

Esta breve descripción de la unidad microcirculatoria, dentro de los acines hepáticos, sirven como un recordatorio para entender la distribución especial del daño hepático en la patogénesis de la cirrosis.

## PATOGENESIS DE LA CIRROSIS.

### COLAGENA.

La colágena es la más grande molécula del tejido conectivo y participa ampliamente en muchas enfermedades humanas, particularmente enfermedades crónicas.

Ha sido ampliamente demostrada la secuencia genética de aminoácidos en una cadena de polipéptidos que determinan el cruzamiento de la cadena dentro de la conformación tridimensional que es esencial para la bioactividad de una proteína. En el caso de la colágena, la secuencia de aminoácidos determina la estructura de dos niveles de organización. En el primer nivel, la cadena de tres polipéptidos está doblada dentro de un eje de una molécula de triple hélice de alrededor de 300 nm de longitud y sólo 1.5 nm de diámetro. El segundo nivel envuelve asociaciones laterales y longitudinales de la molécula de la triple hélice dentro de las fibras.

Las cadenas de tres polipéptidos de la molécula de la colágena, son llamadas cadenas alfa. Cada una de estas cadenas está enrollada dentro de una hélice izquierda con alrededor de tres aminoácidos por turno. Las cadenas de tres hélices están enrolladas dentro de otra hélice (derecha), para

formar una estructura rígida similar a lo largo y al segmento delgado de una cuerda. Las cadenas alfas contienen alrededor de mil aminoácidos y con la excepción de secuencias cortas en las terminales de las cadenas, cada tercer aminoácido en cada cadena es glicina. La forma molecular de una cadena alfa, puede ser aproximadamente como sigue (X-Y-Gly)- $\infty$ , en donde X y Y representan otros aminoácidos de la glicina.

La presencia de glicina, en cada tercera posición es crucial, el aminoácido en esta posición ocupa un espacio restringido, en el cual las cadenas alfa de triple hélice van juntas en el centro de la triple hélice. La conformación de la triple hélice también depende de la presencia de prolina e hidroxiprolina en las cadenas alfa. En la colágena de los mamíferos y pájaros, alrededor de cien en la posición X son prolina y alrededor de cien en la posición Y son hidroxiprolina, porque ambos prolina e hidroxiprolina son aminoácidos cíclicos y rígidos, ello limita la rotación del eje del polipéptido y así contribuye a la estabilidad de la triple hélice.

La frecuencia de hidroxiprolina en la colágena es de especial interés desde que este aminoácido ha sido encontrado solamente en pocas otras proteínas de vertebrados, (elastina, El Clq subcomponente del sistema de complemento y en la cola de la estructura de acetil colinesterasa. Por diversas décadas, los bioquímicos estuvieron sin saber el por qué la colágena contiene tanta hidroxiprolina. (25).

En 1973, se descubrió que el grupo hidróxilo de la hi-

droxiprolina, tiene un papel esencial en la estabilización de la triple hélice de la colágena. La colágena en la que falta hidroxiprolina puede doblarse dentro de una conformación de triple hélice a bajas temperaturas, pero la triple hélice formada no es estable a la temperatura corporal.

Estudios con peptidos sintéticos han demostrado que las cadenas alfas que consisten solamente de glicina, prolina e hidroxiprolina en la estructura  $(\text{pro-hyp-gly})_n$  pueden formar una triple hélice extremadamente estable.

En la colágena de los mamíferos, alrededor de dos terceras partes de las posiciones X y Y, están ocupadas por una variedad de diferentes aminoácidos. Esos otros aminoácidos disminuyen la triple estabilidad de la triple hélice, pero son esenciales para la organización de colágena en el siguiente nivel, el ensamble de las moléculas de triple hélice dentro de las fibras de la colágena. Estos otros aminoácidos tienden a estar ramificados en grupos hidrofóbicos y cargas residuales y porque al lado de afuera de la cadena determina la manera, por la cual se asocian individualmente las moléculas de colágena una con otra.

Análisis por computadora de la distribución de los hidrofóbicos y aminoácidos cargas, han demostrado que la secuencia específica de aminoácidos de las cadenas alfa, pueden ser usadas para predecir si la molécula de colágena se agregará o si cada molécula será removida longitudinalmente. El arreglo encontrado en las fibras de colágena, esta habilidad de la molécula de recorrerse un cuarto de su posición a

su siguiente vecina explica por qué las fibras de colágena tienen un espacio característico (D). Cuando se examina con el microscopio electrónico la debilidad longitudinal de la molécula, envuelve suavemente menos de un cuarto de la longitud del monomero y permite un (hoyo) entre el final de una triple hélice y el inicio de la siguiente, el hoyo probablemente provee un sitio para el depósito de hidroxapatita en la formación del hueso. Bajo el microscopio electrónico, las fibras aparecen en forma de pequeñas terminales y esas terminales pueden representar microfibrillas.

Análisis químicos detallados, han demostrado que una variedad de colágena está presente en el hombre. Todas esas colágenas están compuestas de polipéptidos con regiones que son similares a las cadenas alfa y tienen la estructura general (X-Y-Gly)-n, ellos también contienen grandes cantidades de prolina e hidroxiprolina, sólo difieren en la secuencia precisa de aminoácidos en las posiciones X y Y, y así son aparentemente los productos de diferentes genes.

La colágena tipo uno, es la mayor proteína del tejido conectivo en piel, hueso, dentina, tendón y un número determinado de otros tejidos. Consiste de dos cadenas de polipéptidos iguales llamados alfa uno (I) y otra con una discreta diferencia llamada alfa dos (I). Una pequeña cantidad de colágena contiene tres cadenas de colágena alfa uno (I) que ha sido detectada en diversas condiciones experimentales. El cartílago hialino, contiene colágena tipo II, el cual consiste de tres cadenas de alfa idénticas llamadas alfa uno (II)

y que inicialmente se creía que el cartilago era el único tejido que contenía colágena tipo dos, pero recientemente se ha encontrado en la cornea, cuerpo vitreo y tejido neural de retina.

La colágena conocida como tipo III, también consiste de tres cadenas alfa idénticas llamadas alfa 1 (III). La colágena tipo III, se presenta del 10 al 15% del total de colágena en tejidos adultos, tales como arterias grandes, músculo, pulmón, hígado y piel. Virtualmente toda la secuencia de cuatro mil aminoácidos en las cuatro cadenas alfa del tipo I (II) y tipo III, han sido identificadas; esta abundancia de información es la base para muchos de los conocimientos acerca de la estructura y función de la proteína. Dos tipos adicionales de colágena se han encontrado en las membranas basales de varios tejidos, como la membrana de cápsula lenticular de la cornea y del glomerulo renal, contiene una colágena llamada tipo IV, la cual consiste de tres cadenas alfa idénticas (alfa I (IV)).

Otro tipo de colágena que puede nacer de las membranas basales, ha sido aislada de la piel, placenta y otros pocos tejidos; esta colágena consiste de polipéptidos, llamados cadenas alfa "A" y alfa "B". Otros tipos de colágena parece ser que están presentes en membranas basales; sin embargo, el número y naturaleza de estas colágenas adicionales es hasta ahora incierto.

Las diferentes colágenas y las cadenas alfa han sido clasificadas sobre la base de diferencias en la secuencia de

aminoácidos que pueden ser perfectamente atribuibles a diferencias de su RNA mensajero. Las fibras de colágena también difieren en su contenido de hidroxiprolina, hidroxilisina e hidroxilisina glicosilada, componentes que son sintetizados por modificaciones post-traslacionales de polipéptidos de colágena, mucha de la hidroxiprolina está presente en la colágena como el trans-4-isomero, pero todas las colágenas conocidas también contienen una pequeña cantidad de trans-3-hidroxiprolina, y las membranas basales de colágena son relativamente ricas en tres hidroxiprolina. La hidroxilisina se parece a la hidroxiprolina que es un aminoácido característico de la colágena y que ha sido encontrado solamente en otras dos proteínas de vertebrados. El Cl q subcomponente del complemento y en la estructura final de la acetilcolinesterasa.

Es importante notar que un número de condiciones fisiológicas y patológicas, pueden alterar la eficiencia de las reacciones post-traslacionales, más aún las células que usan el mismo m RNA, pueden producir colágena que difiere marcadamente en su contenido de hidroxiprolina, hidroxilisina e hidroxilisina glicosilada.

Una pregunta importante acerca de la colágena es: si la estructura de las cadenas alfa determina el diámetro y la orientación tridimensional de las fibras de colágena encontradas en diferentes tejidos conectivos. Es importante decir que pequeñas diferencias en los aminoácidos que ocupan las posiciones X y Y en las cadenas alfa, explican por qué fibras de colágena en tejidos tales como tendón son gruesos a

diferencia de aquellos que se encuentran en cartílago.

## ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA PROCOLAGENA.

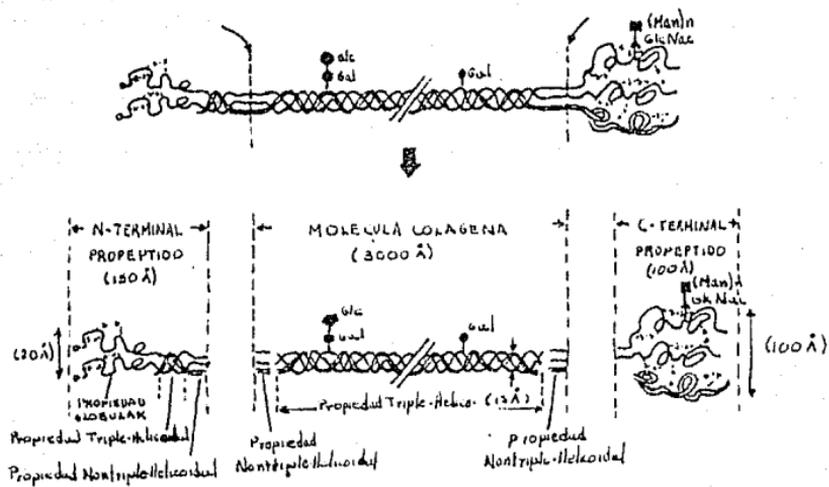
Por algún tiempo, hubo diversas interrogantes acerca de la síntesis de colágena en vivo. Por ejemplo, la observación de que la proteína es rápidamente y espontáneamente ensamblada dentro de las fibras, lleva a la pregunta de: cómo la molécula previene la formación, de fibrillas en forma prematura. La respuesta a esta pregunta y a otras, vienen del descubrimiento de que la colágena es primeramente sintetizada como una gran molécula -Procolágena- que contiene propéptidos adicionales. Lo que se sabe de la colágena es que contiene péptidos extendidos en ambas terminaciones de sus tres cadenas de polipéptidos.

Los polipéptidos de procolágena son llamados cadenas pro-alfa. En el caso de procolágena tipo 1, los dos polipéptidos son referidos como pro-alfa 1 (I) y pro-alfa 2 (I). El aminoterminal del pro-alfa 1 (I), tiene un peso molecular de alrededor de veinte mil daltons y contiene tres propiedades estructurales distintas, una propiedad globular amino terminal, una propiedad central parecida a colágena y otra pequeña propiedad globular. La cadena pro-alfa 2 (I) contiene también un propéptido amino terminal con una propiedad parecida

a colágena, que acompaña a la región parecida a colágena de la cadena pro-alfa 1 (I), (diversos reportes sugieren que la cadena pro-alfa 2 (I)), diversos reportes sugieren que la cadena pro-alfa 2, que la cadena pro-alfa 1 y sólo un reporte sugiere que son del mismo tamaño. El propéptido carboxi-terminal de ambas cadenas tienen un peso molecular de treinta mil a treinta y cinco mil daltons y conformación globular -- sin ninguna propiedad parecida a colágena. La estructura primaria del propéptido carboxi-terminal del tipo I de procolágena, contienen cisteína, el cual no es encontrado en la colágena tipo I en los propéptidos amino-terminal del tipo I de procolágena, la cisteína une las cadenas por medio de enlaces disulfuro, mientras que en los propéptidos del carboxi-terminal, la cisteína se encuentra en ambas cadenas y une las cadenas con enlaces disulfuro. Los propéptidos también contienen azúcares no encontrados en la colágena tipo I, la más frecuentemente encontrada es la manosa. Una pequeña cantidad de azúcar también puede estar presente en el propéptido amino terminal.

Los propéptidos del tipo II y tipo III de procolágena son similares a los de procolágena tipo I. En la procolágena tipo II, el propéptido amino terminal es un poco más pequeño que el propéptido amino terminal de la cadena de pro-alfa 1 del tipo I de procolágena y ambos propéptidos carboxi y amino terminal, contienen manosa. En la procolágena tipo III, los propéptidos amino terminales unen por enlaces disulfuro ambas cadenas. Hasta ahora existe poca información acerca de

## MOLECULA DE PROCOLAGENA



Estructura esquemática de la molécula de procolágeno  
 Glc-Glucosam; Gal-Galactosa; Man-Mannosa y GlcNAc N-acetil-  
 glucosamina.

los propéptidos de la procolágena tipo III.

Hasta el momento actual, varios investigadores han considerado cinco funciones posibles de los propéptidos:

- 1).- Pueden prevenir la formación prematura de fibras - (25).
- 2).- Ayudan al ensamble directo de las proteínas dentro de la fibra.
- 3).- Asociación directa de cadenas pro-alfa en cada molécula, contenidas en las correctas tres cadenas pro-alfa.
- 4).- Aumenta la eficiencia del doblés de la cadena pro-alfa dentro de la conformación de triple hélice.
- 5).- Posteriormente son separados de la molécula y esto puede funcionar como un tipo de mecanismo de retroalimentación para controlar la cantidad de procolágena sintetizada en la célula.

Hasta ahora existe razonablemente evidencia que apoya cada una de las cinco funciones sugeridas de los propéptidos, pero al mismo tiempo diversas funciones que parecían posibles, han sido descartadas, por ejemplo, se había demostrado que los propéptidos no aumentaban la estabilidad de la triple hélice. Los resultados obtenidos hasta ahora no dan datos definitivos.

La síntesis de las fibras de colágena, se pueden considerar que ocurren en dos etapas: una etapa intracelular es requerida para ensamblar y secretar la molécula de procolágena y una etapa extracelular que convierte la molécula de pro

colágena a colágena para formar una fibra de colágena estable de uniones cruzadas.

## TRANSCRIPCIÓN Y TRASLACION DE LAS CADENAS PRO-ALFA.

Existe relativamente poca información acerca de la traslación y transcripción de la colágena, pero el proceso en general es parecido a la transcripción y traslación de otras proteínas. Recientes estudios con células híbridas de hombre y ratón, han intentado localizar el gen de la colágena en los cromosomas humanos. Evidencia de un laboratorio sugieren que los genes de la colágena tipo I están localizados en el cromosoma diecisiete (17), pero evidencias de otro laboratorio, sugieren que el gen está localizado en el cromosoma siete.

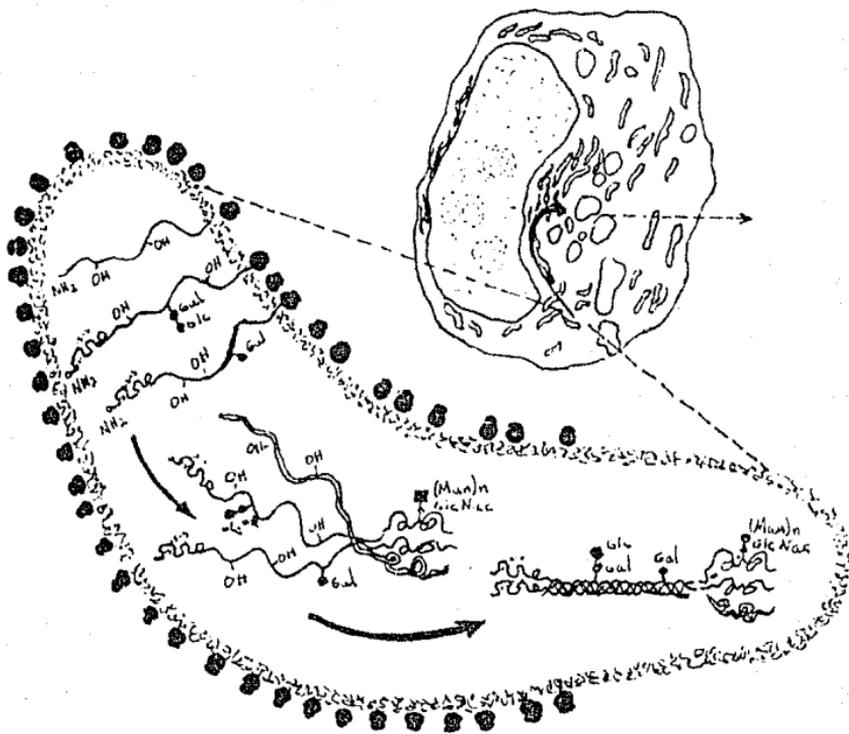
El m RNA de la colágena tipo I, ha sido aislada en diversos laboratorios y el fragmento de DNA, correspondiente a la parte del mensaje ha sido recientemente identificado (26, 27, 28, 29, 30 y 31). Este estudio ha demostrado que se separa un m RNA para cada cadena pro-alfa. También las cadenas pro-alfa son inicialmente sintetizadas con secuencias adicionales en los aminoácidos terminales.

Proceso intra celular de cadenas pro-alfa: ambos, las propiedades del propéptido y las propiedades de la cadena pro-alfa son procesos ampliamente estudiados por reacciones post-traslacionales.

El aminoácido terminal de la cadena pro-alfa recientemente sintetizado, entra a la sistema del retículo endoplásmico rugoso, aquí se encuentran las proteasas que remueven la secuencia principal. También se encuentran tres enzimas de hidroxilación localizadas dentro de este compartimiento.

Dos de esas hidroxilasas convierten los residuos prolil a cuatro hidroxiprolina o tres hidroxiprolina, y la tercera convierte los residuos lisil a hidroxilisina. Las reacciones catalizadas por estas tres hidroxilasas, todas ellas involucran los mismo cofactores: iones Fe, moléculas de O<sub>2</sub> alfa-cetoglutarato y ácido ascórbico. Los requerimientos para alfa-cetoglutarato es poco usual entre las hidroxilasas. Como los sustratos son hidroxilados, cantidades equimolares del alfa-cetoglutarato, son convertidas a succinato y dióxido de carbono y esta descarboxilación de alfa-cetoglutarato provee reducción de equivalentes para la hidroxilación de prolina y lisina.

La enzima prolil cuatro hidroxilasa, usualmente llamada prolilhidroxilasa, ha sido aislada como una proteína pura. La enzima activa es un tetramero con un peso molecular de doscientos cuarenta mil daltons, y consiste de dos diferentes tipos de monómeros, con un peso molecular de alrededor de sesenta y cuatro mil y sesenta mil daltons. Lisilhidroxilasa ha sido ampliamente purificada y es aparentemente un dímero de dos subunidades y cada unidad de un peso molecular de alrededor de noventa mil daltons. Prolil tres hidroxilasa ha sido sólo parcialmente purificada y estudiada.



te glicosilación específica de síntesis de procelina, recosa post-tranlacional y secreción por el filopasto.

Las tres hidroxilasas actúan sobre un sustrato de acuerdo a requerimientos específicos. El residuo hidroxilado puede ser localizado en un péptido y puede ocupar la posición correcta en la secuencia de aminoácidos del péptido. El péptido puede no tener conformación de hélice y los péptidos grandes son más rápidamente hidroxilados que los péptidos cortos. Prolil cuadro hidroxilasa y lisil hidroxilasa actúan solamente sobre prolina o residuos de lisina en la posición y de los péptidos contenidos en la secuencia X-Y-GLY. Por esta razón cuatro hidroxiprolina e hidroxilisina son encontrados solamente en la posición Y que se repiten en cada tríplete en la molécula de colágena. En contraste, prolil tres hidroxilasa actúa sobre los residuos prolil en la posición X.

Recientes trabajos han demostrado que prolil tres hidroxilasa, hidroxilará la posición X, solamente si la posición Y es cuatro hidroxiprolina, un hallazgo que corresponde a los conocimientos generales de que en la colágena, tres hidroxiprolina se presenta solamente en secuencias de -3-HIP-4-HIP-GLI.

Las tres hidroxilasas actúan solamente en sustratos no helicoidales y no actúan sobre colágena o péptidos parecidos a colágena que son de triple hélice. Este requerimiento para una conformación no helicoidal tiene un papel crítico en el proceso de la proteína. Las cadenas deben de tener alrededor de noventa residuos de cuatro hidroxiprolina por cadena, para formar una triple hélice que es estable a 37°C.

Después de que las cadenas han adquirido la cuatro hidroxiprolina y las cadenas son unidas por enlaces disulfuro

para la formación de la hélice, se doblan formando una triple hélice que proviene una hidroxilación de los residuos de prolil o lisil. Como los residuos lisil en la cadena pro-alfa recientemente sintetizada son hidrolizadas, los residuos de azúcar se suman a los residuos hidroxilisl resultantes esa glucosilación es catalizada por dos enzimas específicas: una galactosil transferasa y una glucosiltransferasa. Ambas transferasas usan azúcar en una forma de difosfato uridilglucocido y ambas reacciones requieren la presencia de un catión bivalente, preferentemente magnesio. Estas enzimas requieren que la cadena pro-alfa se encuentre en forma no helicoidal y no actúan sobre los estratos de triple hélice. La adición de azúcar al polipéptido de colágena recientemente sintetizado se inicia rápidamente, después que el amoniácido terminal se introduce en la cisterna del retículo endoplásmico rugoso e hidroxilisina es sintetizada. La adición de azúcar puede continuar después que las cadenas son liberadas de los ribosomas, pero el efecto de la conformación del sustrato en la reacción enzimática asegura que cese o la glucosilación cuando la colágena se dobla dentro de la triple hélice.

Otro paso importante en el proceso intracelular de los propéptidos, es la síntesis de ambas cadenas y la unión de estas por enlaces disulfuro. Como en otras proteínas que contienen enlaces disulfuro no está claro si la síntesis de estos enlaces requiere de mediadores enzimáticos o si ocurre espontáneamente durante la biosíntesis. Porque los enlaces disulfuros intercadenas en la procolágena tipo I, están en

los carboxipropéptidos, estos enlaces no pueden ser sintetizados hasta que la mayoría de las cadenas son traslaciones. Evidencias indirectas sugiere que los enlaces intercadenas no son sintetizados hasta que la traslación es completada y tal vez no lo sea si no hasta después de que las cadenas sean liberadas de los ribosomas.

La formación de los enlaces disulfuro intercadenas está relacionada al proceso de las propiedades de colágena en que los enlaces disulfuro intercadena están entre los requerimientos esenciales para el dobléz dentro de la triple hélice estudios con células aisladas indican que la secuencia usual de eventos es: hidroxilación de las cadenas pro-alfa síntesis de enlaces disulfuro intercadenas y su formación en la triple hélice. Si la hidroxilación de los residuos proliil es prevenida o la síntesis de enlaces disulfuro intercadena inhibida, la molécula no será de triple hélice y permanecerá como una proteína no funcional.

La mayor evidencia sugiere que la hélice no se forma hasta después que las cadenas pro-alfa son liberadas de los polisomas, aunque algunas observaciones sugieren que la formación de algunas hélices ocurre cuando las cadenas permanecen aún unidas a los ribosomas, también existe mayor evidencia que indica que la formación de la hélice ocurre en el retículo endoplásmico rugoso, pero existen datos que no excluyen la posibilidad que la hélice no se forme hasta que las cadenas alcancen el aparato de golgi.

## TRASLACION Y SECRECION.

La secreción de prolágena es similar a la secreción de otras proteínas sintetizadas para salir, en que la proteína ensambalda en el retículo endo plásmico pasa a través del aparato de golgi antes de salir de la célula. La secreción de procolágena es uno de los pocos ejemplos en el que se puede demostrar que la tasa de secreción depende de un proceso intercelular de la proteína y específicamente sobre las propiedades de dobles de la colágena, de las cadenas pro-alfa dentro de la conformación de triple hélice.

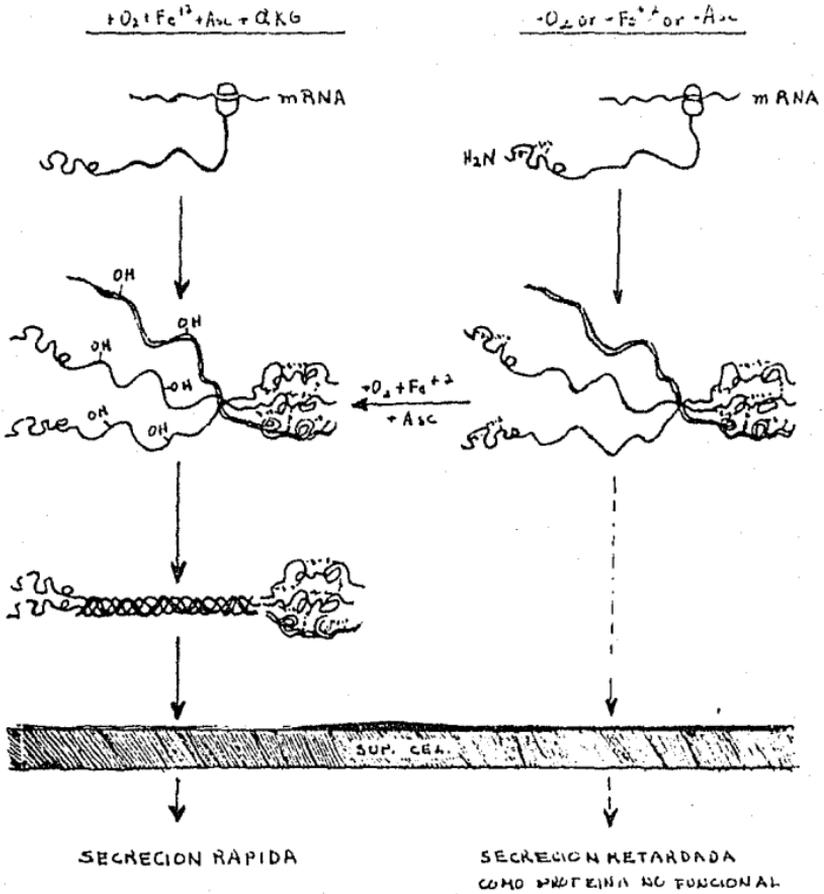
Cuando los fibroblastos son incubados bajo condiciones, en las cuales el Fe intracelular es deficiente o el aporte de 0.2 limitado, la síntesis de cadenas pro-alfa y de otras proteínas continúa muy cercana a la tasa normal por hora, pero como la prolilhióroxilasa requiere de Fe y 0.2, las cadenas pro-alfa no adquieren la cantidad necesaria de hidroxiprolina para formar una triple hélice que sea estable a 37°C, más aún, la proteína permanece desnaturalizada o en un estado parecido a la gelatina, así es como la proteína se acumula dentro del reticuloendoplásmico rugoso de los fibroblastos y de aquí es lentamente secretada como una proteí

na no funcional que no puede ser usada para el ensamble de fibras de colágena.

La incubación de fibroblastos sin ascorbato, tiene efecto similar en la hidroxilación de residuos prolil, el doblez de la procolágena dentro de la conformación de la triple hélice y en su secreción.

El uso de diversos análogos de la prolina ha dado una técnica adicional para demostrar que si el doblez de las cadenas pro-alfa dentro de la conformación de la triple hélice es prevenida la secreción de la proteína es retrasada. En el caso de procolágena, la incorporación de análogos de prolina, cede cadenas pro-alfa que son normales en tamaño y en sus puentes disulfuro, pero no en la triple hélice. Aparentemente porque las cadenas pro-alfa contienen análogos de prolina que reaccionan con las enzimas postraslacionales por un período extenso y adquieren cantidades elevadas de hidroxilisina e hidroxilisina glicosilada.

No está claro el por qué en las formas no helicoidales de procolágena, la secreción es lenta y tiende a acumularse en la sisterna del retículo endoplásmico rugoso. Una hipótesis interesante es que las enzimas post-traslacionales, tales como la prolilhidroxilasa y lisilhidroxilasa juegan un papel importante en la secreción. Estas enzimas, unidas ambas, no hidroxiladas y completamente hidroxiladas en cadenas alfa y pro-alfa se encuentran en la conformación no helicoidal, pero no interactúan con las cadenas de triple hélice, parece ser posible que las proteínas no helicoidales permane-



representa el efecto de la falta de la hidroxilación post-traduccional y la consecuencia de la secreción de una proteína no funcional.

cen en equilibrio con las enzimas post-translacionales en el retículo endoplásmico rugoso y este equilibrio explicaría el retraso en la secreción.

Diversos laboratorios han reportado que una variedad de agentes pueden retrasar la secreción de la triple hélice de la procolágena. Entre estos agentes se incluye colchicina y vimblastina, las cuales rompen los microtúbulos, existen -- otros agentes que rompen los microfilamento o inhiben la producción de energía. La forma específica por la cual estos -- agentes retrasan la secreción no ha sido dilucidada.

## PROCESO EXTRACELULAR.

La conversión de procolágena a colágena requiere por lo menos de dos enzimas, una procolágena aminoproteasa y una procolágena carboxiproteasa que remueve los carboxipropéptidos. Estas enzimas requieren de un metal bivalente, como el calcio. La amino proteasa ha sido parcialmente purificada de tendones de embrión de pollo y en medios de cultivos de fibroblastos. Esta enzima parte el aminopropéptido de las cadenas pro-alfa I y pro-alfa II de la procolágena tipo I, teniendo especificidad en romper en tres sitios diferentes la cadena pro-alfa, rompiéndola en secuencia de aminoácidos similares.

La carboxiproteasa ha sido identificada en medios de cultivos de fibroblastos y en tendones de embrión de pollo. Esta enzima es una glucoproteína y es más pequeña que la aminoproteasa, pero no ha sido extensamente estudiada.

Las moléculas de colágena, producidas por la ruptura de la procolágena, se ensamblan espontáneamente y las fibras son microscópicamente muy distinguibles de las fibras maduras encontradas en los tejidos. Las fibras inmaduras no tienen la fuerza tensil necesaria hasta que presentan enlaces cruzados por una serie de enlaces covalentes. Los enlaces

cruzados de colágena en las fibras ocurren en dos o tres etapas. El primer paso, deaminación oxidativa de grupos aminos, en ciertos residuos de colágena (lisil e hidroxililil), los cuales ceden reactivos aldehídicos. La enzima que cataliza esta reacción, lisiloxidasa, es una proteína que contiene cobre y ha sido ampliamente purificada de cartílago y aorta de pollo.

Posteriormente los grupos aldehidos son generados de la colágena por la acción de la lisiloxidasa y pueden formar -- dos grandes grupos de enlaces cruzados. El primer tipo es un enlace cruzado intermolecular que une las cadenas alfa de la misma molécula y está formada por condensación de aldol, de dos de los aldehidos. El segundo tipo de enlaces cruzados involucran, condensación entre un aldehido derivado de lisina, hidroxilisina o hidroxilisina glicosilada y un grupo amino -- de una segunda lisina, hidroxilisina o hidroxilisina glucosilada. La estructura así formada presente unos enlaces cruzados intramoleculares de la colágena, aunque por ella misma -- no es estable y aparentemente sirve como un precursor para -- una variedad de mayor estabilidad.

## ANATOMIA PATOLOGICA Y PATOGENIA.

En los estadios tempranos de la cirrosis de Laennec, el hígado está crecido, amarillo, graso y firme. Las células del parenquima se encuentran difusamente alteradas y muchas están distendidas por vacuolas citoplásmicas de grasa, que desaparecen con el tratamiento y reaparecen rápidamente al reanudar la ingestión de alcohol. Un hecho citológico característico de la cirrosis activa, son los cuerpos de Mallory o hialino-alcohólicos. Estos acúmulos de material eosinófilo perinuclear semejantes a cuentas, se encuentran en las células dañadas y constan de organelos celulares hinchados y fragmentados.

La abundancia de cuerpos de Mallory asociada con infiltración grasa, por lo común revelan una lesión hepática importante, causada por la ingestión de alcohol. Los cuerpos de Mallory no se encuentran en otras variedades no alcohólicas de cirrosis nodular fina, pero pueden verse en ocasiones en otros tipos de enfermedad hepática.

Conforme avanza la hepatopatía y son destruidos los hepatocitos, aparecen tabiques de tejido conjuntivo en las zonas periportales y en otras áreas de degeneración celular ag

tiva. Estos tabiques fibrosos se hacen más densos y confluentes y conectan las triadas portales y las venas centrales. - La fina red de tejido conjuntivo contiene pequeños vasos, - linfáticos y otros remanentes de la triada portal y rodea pequeñas masas de células hepáticas. Estos restos lobulillares experimentan regeneración y forman nódulos. Por lo común, la inflamación es mononuclear poco notable y concentrada en la triada portal y las áreas de lesión celular hepática activa.

La estasis biliar es mínima y transitoria, pero puede ser un carácter morfológico prominente durante las exacerbaciones agudas de la enfermedad.

A medida que la infiltración grasa disminuye al reducirse la masa de células hepáticas, el hígado disminuye de tamaño, adquiere un aspecto finamente nodular y se hace duro.

## C L A S I F I C A C I O N .

### CLASIFICACION MORFOLOGICA.

La primera clasificación de cirrosis fue hecha por la -  
Sociedad Internacional de Patología Geográfica en Génova Sui-  
za en 1931.

La cirrosis fue estudiada nuevamente por un grupo inter-  
nacional en Nueva York en 1947.

Una nueva clasificación de cirrosis fue hecha en 1956 -  
durante el Quinto Congreso Panamericano de Gastroenterología  
en la Habana, Cuba (33). El Grupo Internacional en la Habana  
intentó alcanzar un concenso general para incorporar las ob-  
servaciones experimentales y clínicas en una clasificación -  
adecuada de cirrosis en el hígado humano. El Comité recomen-  
dó una clasificación:

a).- Morfológica.

b).- Etiológica.

c).- Funcional.

Sobre la base de morfología, la cirrosis fue dividida -  
en:

1).- Laennec o Portal.

2).- Postnecrótica.

3).- Biliar.

Siete clases etiológicas fueron aceptadas.

Por 1974, la clasificación fue desechada por poco funcional, ya que no era del todo aceptable después de veinte años de progresos, por lo que una nueva clasificación de la enfermedad hepática se inició una vez más; uno de los factores que contribuyeron en las dificultades de clasificación de la cirrosis en la Habana, fue de que todo lo que se sabía de la enfermedad humana, estaba basada en estudios experimentales de lesiones hepáticas de roedores.

Durante la pasada década, uno de los mayores problemas para la clasificación, fue la confusión en la nomenclatura y criterios diferentes para catalogar cada cirrosis en:

1).- Portal, Alcohólica, Laennec, Septal, Nutricional, Regular o Micronodular.

2).- Postnecrótica, Posthepatítica, Irregular y Macronodular.

Muchos de estos términos implican etiologías, lo cual no era adecuado.

#### CLASIFICACION ETIOLOGICA DE CIRROSIS.

(La década antes de 1974).

#### CIRROSIS ALCOHOLICA.

- Cirrosis nutricional.

#### CIRROSIS BILIAR.

- Primaria no supurativa, destructiva y colangitis.

- Cirrosis biliar secundaria.
- Inmunología y cirrosis.

#### CRIPTOGENIA.

#### CIRROSIS DE HEPATITIS CRONICA.

#### CIRROSIS INFECCIOSA.

- Cirrosis de la hepatitis viral.
- Hepatitis neonatal de células gigantes.
- Cirrosis de infección de mononucleosis.
- Cirrosis de brucelosis.
- Cirrosis de tuberculosis.
- Cirrosis de sífilis.
- Cirrosis parasitaria.
- Cirrosis central.
- Cirrosis cardiaca.
- Cirrosis enfermedad oclusiva post-venosa.
- Cirrosis química (tóxica).

#### CIRROSIS DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS.

- Cirrosis de hemocromatosis.
- Cirrosis de enfermedad hepatolenticular.
- Cirrosis de enfermedad de células falciformes.
- Cirrosis de la anemia del mediterráneo.
- Cirrosis de enfermedad de Rendu-Osler.
- Cirrosis de enfermedad fibroquística.
- Cirrosis de galactosemia.
- Cirrosis de lipocondrodistrofia de Hurler's.

- Cirrosis de enfermedad de depósito de glucógeno.
- Cirrosis post-radiación.

#### ALGUNOS TIPOS DE CIRROSIS DISTINTOS MORFOLOGICAMENTE.

- Eritroblastosis.
- Cirrosis sarcoidal.
- Porfiria.

#### CIRROSIS ESPECIALES BASADAS EN ASOCIACIONES ESTADISTICAS.

- Con cáncer no hepático.
- Con diabetes mellitus.
- Con colitis ulcerativa crónica.
- Con enteritis regional.
- Con gastrectomía.
- Con pancreatitis.

Modificado de Steiner P. E. Evolution of Research in --  
the Etiological Types of Cirrhotic Diseases of the Liver, --  
1931-1961. Pathol. Microbiol. 27:890-924, 1964.

El uso clínico de la clasificación morfológica de cirro-  
sis, es dudosa. En un grupo de noventa y seis pacientes con  
datos clínicos adecuados y muestras histológicas disponibles,  
los patólogos intentaron clasificar la cirrosis sin ninguna  
información clínica, sólo con los criterios diagnósticos his-  
tológicos descritos por Gall. Los cortes histológicos fueron  
obtenidos por biopsia, autopsia o ambos. Más de la tercera  
parte de los pacientes, en quien se diagnosticó Cirrosis de  
Laennec's, tuvieron cirrosis criptogénica y sólo dos terc-  
eras partes fueron bebedores excesivos. Más de la tercera par-

te que fue clasificada como cirrosis post-hepatitis, tenían una historia de alcoholismo fuertemente positivo y menos de las dos terceras partes tenían historia previa de hepatitis.

La clasificación tiene el propósito de mejorar el entendimiento del paciente con cirrosis o para permitir el reconocer la posible etiología o patogénesis. Por ejemplo, el término cirrosis postnecrótica, implica que la causa de cirrosis es necrosis del parenquima, pero esto también es verdadero en todas las formas de cirrosis. Otros usos del término post-necrótica, se usa para denotar etiología, como el que la cirrosis se desarrolla durante la hepatitis crónica, por lo que los términos post-hepatitis o post-tóxica también son usados.

Desde la introducción del término cirrosis post-necrótica, ha sido usado y frecuentemente usado indiscriminadamente. La lesión típica que es característica morfológicamente fue descrita ochenta años antes. El término cirrosis post-necrótica es de valor, porque permite su identificación a simple vista o por examinación histológica.

Se han sugerido otras clasificaciones de cirrosis, hechas sobre la base del tamaño del nódulo y puede ser dividida en tres categorías:

- 1).- Lobar (nódulos de 3 cms o mayores).
- 2).- Nodular (nódulos de 1 a 3 cms).
- 3).- Granular (nódulos menores de 1 cm).

La cirrosis lobar o nodular también han sido llamados - Macronodular, Irregular o Cirrosis Multilobular, en suma ci-

rrosis post-necrótica. La cirrosis granular también ha sido llamada micronodular, regular monolobular, portal, septal, pseudolobular o Cirrosis de Laennec's. El análisis cuantitativo de doscientos diez y nueve hígados cirróticos obtenidos de autopsia, demostró que ninguno estaba compuesto de un patrón determinado, ya sea de nódulos grandes o nódulos pequeños. Todos tenían una combinación de nódulos grandes y pequeños, por lo que desde un punto de vista morfológico, la cirrosis postnecrótica representa sólo un extremo de una continuidad y parece ser que la cirrosis nodular fina representa el otro extremo.

El término Cirrosis Portal, también es confuso, este término frecuentemente se refiere a la cirrosis que se desarrolla en alcohólicos crónicos. La lesión inicial en la enfermedad hepática alcohólica, es en la periferia del lóbulo hepático. Esta área está cercana a la vénula hepática (Central) y la fibrosis se inicia en esta parte del lóbulo, no en el tracto Portal. Una cirrosis verdaderamente Portal, sería la cirrosis biliar, en la cual la lesión inicial y la patogénesis está relacionada a la destrucción de los conductos biliares y fibrosis en las regiones portales y periportales.

El término cirrosis septal no tiene significado, ya que "septa" se forman en todos los tipos de cirrosis. El término Cirrosis de Laennec's, es el más ampliamente usado, debido a la tradición y no tiene otro significado más que el de cirrosis alcohólica.

La literatura es confusa por la falta de criterios mor-

fológicos generalmente aceptados para la identificación de ciertos tipos de cirrosis. Por esta razón, la patología geográfica de la cirrosis post-necrótica y de Laennec's no pueden ser apreciadas. La distribución de cirrosis de Laennec's o post-necrótica en distintos países, depende de prejuicios o de las observaciones hechas por los patólogos en un lugar determinado.

## CLASIFICACION DINAMICA.

La cirrosis ha sido dividida en dos: Activa y No Activa, de aquí existen dos tipos de actividad:

Hepatitis crónica (Parenquimatosa).

Fibrosis (Cirrótica).

El reconocimiento de la actividad del parenquima, puede ser fácil en algunos hígados cirróticos (alcohol), en los cuales las lesiones están uniformemente distribuidas. En muchos hígados cirróticos no alcohólica, la actividad de la enfermedad está confinada a algunos nódulos y no afecta a otros. La actividad consiste de evidencia de necrosis del parenquima e inflamación que usualmente puede estar en la unión del parenquima nodular y de la fibrosis del septum.

En un nódulo no activo, la unión de los nódulos del parenquima con el tejido conectivo (región septal) está bien definida. La actividad de la fibrosis está caracterizada por un incremento de células mononucleares y fibroblastos con azul-alcian positivo y con presencia de fibras de colágena extendiéndose dentro de los nódulos.

## CLASIFICACION CLINICA.

No existen evidencias que apoyen el desarrollo de una cirrosis, conociendo el tipo histológico particular de cirrosis y que permita predecir la evolución clínica de la enfermedad. Por otra parte, es importante señalar que la actividad de las enfermedades que afectan el parenquima hepático, tienen implicaciones importantes, tanto pronósticas como terapéuticas. La hepatitis crónica activa y la hepatitis alcohólica, tienen gran importancia pronóstica, observada en el curso clínico de la enfermedad. En una muestra de biopsia de hígado cirrótico, es esencial para identificar actividad de la enfermedad, los procesos que afectan el parenquima hepático, fibrogénesis hepática y formación de colágena.

Los términos que se han usado en el pasado para clasificar los distintos tipos de cirrosis, no dan ningún tipo de ayuda pronóstica, la terminología basada en la morfología es más confusa que dé ayuda el Médico sobre sus pacientes. La nueva clasificación morfológica de cirrosis es sólo de interés para los patólogos.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, es posible clasificar la mayor parte de los casos de cirrosis clínica-

mente, añadiendo los términos que la califiquen morfológicamente cuando sea posible.

Muchos tipos de cirrosis se pueden clasificar como sigue:

- 1).- De Laennec's.
- 2).- Post-necrótica.
- 3).- Biliar (primaria o secundaria).
- 4).- Hemocromatosis.
- 5).- Cardiaca o congestiva.
- 6).- Cirrosis raras o no específicas.

#### CLASIFICACION GENERAL DE CIRROSIS.

En el 40 Congreso de la Asociación Internacional para el estudio del hígado, en 1974, en Acapulco, Méx., se revaluó la clasificación de cirrosis, ya que la clasificación de la Habana fue reemplazada por presentar conceptos y términos confusos. Se ha reconocido que diferentes patrones de cirrosis se han identificado en el mismo hígado. Si un patrón predomina, este patrón no denota un agente etiológico específico, más aún, una etiología particular no siempre produce el mismo patrón de cirrosis, pero si un patrón específico se ha desarrollado, esto no es necesariamente el fin del estudio y la enfermedad puede convertir este patrón en otro patrón.

La cirrosis puede ser clasificada de acuerdo a la morfología y etiología.

Dentro de la clasificación morfológica, se divide en:

- 1).- Cirrosis micro nodular. Esta designación reemplaza

términos previos tales como: irregular, septal, -- uniforme, monolobular, nutricional y cirrosis de - Laennec's. Los nódulos son menores de 1 cm.

- 2).- Cirrosis macro nodular. Esta designación reemplaza términos como postnecrótica, irregular, cirrosis - postcolapso. Los nódulos son variables en tamaño, pero mayores de 1 cm.
- 3).- Cirrosis mixta. En la cual se presentan los dos tipos de cirrosis antes mencionados. En el sentido estricto, muchos hígados cirróticos pueden ser clasificados en esta categoría.
- 4).- Cirrosis septal incompleta (multilobar). Esta designación reemplaza a la cirrosis posthepatitis o tipo B. En este tipo de cirrosis las fibras septales son prominentes y el parénquima puede tener un patrón acinar normal cuando los nódulos son grandes.

Algunas de las fibras septales terminan bruscamente en el parénquima sin ninguna conexión a la región septal o portal adyacente.

## CLASIFICACION ETIOLOGICA.

(Ver cuadro de clasificación etiológica).

### CLASIFICACION ETIOLOGICA DE CIRROSIS. (Después de 1974).

#### I. - CIRROSIS DE DESORDENES GENETICOS.

- 1).- Galactosemia.
- 2).- Enfermedad por depósito de glucógeno.
- 3).- Tirosinosis.
- 4).- Intolerancia hereditaria a la fructuosa.
- 5).- Deficiencia de alfa 1 antitripsina.
- 6).- Talasemia y algunas otras anemias determinadas genéticamente.
- 7).- Enfermedad de Wilson.
- 8).- Hemocromatosis.
- 9).- Mucoviscidosis.
- 10).- Enfermedad de Osler-Rendu-Weber.
- 11).- Abetalipoproteinemia.
- 12).- Otras.

#### II. - CIRROSIS QUIMICA.

- 1).- Por lesión tóxica predecible o no predecible.

- III.- CIRROSIS ALCOHOLICA.
- IV.- CIRROSIS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS O INMUNOLÓGICAS.
  - 1).- Cirrosis de hepatitis crónica (Tipo B, noA--noB, o autoinmune).
  - 2).- Sífilis congénica.
  - 3).- Parasitaria.
- V.- CIRROSIS NUTRICIONAL (Desnutrición sola no es aceptada).
  - 1).- Después de Bypass intestinal para obesidad.
- VI.- CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA.
- VII.- CIRROSIS CONGESTIVA.
- VIII.- CIRROSIS CRIPTOGENICA.
- IX.- CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.
- X.- CIRROSIS DE LA NINEZ INDIA.
- XI.- CIRROSIS SARCOIDAL.
- XII.- OTRAS.

## CUADRO CLINICO Y FISIOPATOLOGIA.

La sintomatología está dada principalmente por la insuficiencia hepática, secundaria a la cirrosis y que puede comprender algunas o todas las manifestaciones clínicas siguientes:

1).- Deterioro del estado general.

El enfermo se queja de hiporexia, fatigabilidad, debilidad y presenta disminución de las masas musculares y enflaquecimiento.

2).- Ictericia.

Se debe fundamentalmente a trastornos en el metabolismo hepatocelular de la bilirrubina y es, hasta cierto punto, índice de la gravedad de la deficiencia funcional de la célula hepática, aún cuando la insuficiencia hepática crónica puede ser mínima o estar ausente cuando existe balance entre la desnutrición y la regeneración hepática. Cuando se le encuentra, presenta actividad de la enfermedad hepatocelular e implica mal pronóstico.

3).- Alteraciones circulatorias.

Comprende las siguientes alteraciones:

a).- Circulación hiperdinámica.

Se manifiesta por extremidades enrojecidas, - pulso amplio y pulsaciones capilares. El flujo sanguíneo de piel y músculos, así como el gasto cardiaco y el volumen sanguíneo están aumentados. Puede haber latido cardiaco enérgico y soplo sistólico mitral funcional.

La presión arterial es baja y en estadios terminales, la hipotensión puede alterar las funciones renales, así como la reducción del flujo sanguíneo del hígado puede agravar la insuficiencia hepática y la disminución de la irrigación encefálica, puede ser causa coadyuvante de la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas.

La hipotensión con estas características es ominosa y difícilmente se corrige mediante el uso de transfusiones sanguíneas y vasopresores, el mecanismo de estos cambios es extraordinariamente complejo e incluye hipercapnia, circulación colateral porto sistémica extensa y apertura de anastomosis arterio venosas, bajo la influencia de una sustancia vasodilatadora, producida en el hígado o deficientemente inactivada en él.

b).- Cianosis.

Es poco frecuente en la cirrosis del hígado -

aún cuando la tercera parte de los enfermos -  
cirróticos tienen reducida la saturación de -  
oxígeno de la sangre arterial. Puede ser debi-  
da a cortocircuito sanguíneo a través de fístu-  
las arteriovenosas pulmonares, aneurismas -  
arteriales intraesplénicos, anastomosis pulmo-  
nares y colapso de los segmentos pulmonares -  
basales por elevación diafragmática, debida a  
ascitis abundante.

c).- Dedos en palillo de tambor.

Probablemente se deben a la apertura de las -  
fístulas AV en la extremidad de los dedos, --  
con disminución distal del flujo capilar. Las  
causas del cortocircuito sanguíneo pueden ser  
las mismas que las descritas antes, (a). Se -  
presentan en la cuarta parte de los enfermos -  
cirróticos y son frecuentes en padecimientos -  
que también afectan al aparato respiratorio.

4).- Fiebre.

En ausencia de causas infecciosas, aproximadamente  
la tercera parte de los enfermos con cirrosis hepá-  
tica descompensada activa, tiene febrícula conti-  
nua que rara vez pasa de los 38°C. Esta febrícula -  
no se modifica con el uso de antibióticos ni por -  
cambios en el contenido proteico de la dieta.

El mecanismo es desconocido, pero puede estar en -  
relación con la incapacidad del hígado para metabo

lizar esteroides pirógenos como la etiocolanolona. También son frecuentes las infecciones intercurrentes, sobre todo por organismos Gram-negativos.

5).- Hedor hepático.

Llamado también "aliento hepático", es un olor peculiar que puede ser percibido, a veces, en el aire expirado por el enfermo con insuficiencia hepática aguda o crónica, se le ha comparado al olor de un cadáver fresco recientemente abierto y al olor que despiden los ratones. Parece ser de origen intestinal y ha sido atribuido a la eliminación de algunas sustancias por vía respiratoria, incluyendo algunas aminas cuaternarias y metilmercaptano.

En general, el "aliento hepático" es de muy mal pronóstico y con frecuencia precede o acompaña al coma hepático.

6).- Cambios cutáneos.

Telangectasias, están formadas por una arteriola central de la cual irradian numerosas pequeñas ramas que semejan las patas de una araña o una telaraña, por esta razón se les llama también "arañas arteriales" o "telangectasias en forma de araña", se les encuentra en casos de insuficiencia hepática crónica (fundamentalmente en la cirrosis del hígado), distribuidas en el territorio de la vena cava superior, siendo excepcionales por debajo del -

nivel de los pezones se caracterizan porque pueden hacerse desaparecer comprimiendo su centro con un alfiler o con la punta de un lápiz, así como, haciendo presión sobre ellas con un vidrio. Su tamaño habitual varía entre el de la cabeza de un alfiler y unos cuantos milímetros, pero en ocasiones, pueden medir más de un centímetro de diámetro y excepcionalmente son aún mayores. Generalmente son planas, pero pueden ser realzadas. Si son de tamaño suficientemente grande, pueden verse o sentirse pulsar.

La aparición de telangiectasias es signo de progresión del daño hepático y pueden desaparecer al mejorar la función del hígado. A veces sangran abundantemente.

Etiológicamente se les ha relacionado con exceso de estrógenos, pero hasta la fecha no se ha podido establecer una buena correlación experimental entre las lesiones vasculares y el defecto de inactivación de estrógenos por conjugación propios de algunos casos de insuficiencia hepática crónica. Además, no existe explicación para la distribución selectiva en el territorio de la vena cava superior en las enfermedades hepáticas crónicas y no en el embarazo, aunque también hay aumento de estrógenos circulantes.

Eritema palmar, "palmas hepáticas", consisten en :

una exageración del moteado rojizo de las palmas. Las manos se encuentran caliente y las palmas son de color rojo brillante, sobre todo a nivel de las eminencias tenar e hipotenar y los pulpejos de los dedos. Se pueden encontrar islotes de manchas eritematosas en la base de los dedos. El moteado desaparece con la presión y aparece rápidamente al cesar ésta. Haciendo presión con un vidrio se observa latido sincrónico con el pulso. Los enfermos suelen quejarse de sensación de cosquilleo y pulsación palmar. Las plantas de los pies pueden estar similarmente afectadas.

En la cirrosis hepática, es frecuente la asociación de atrofia de los músculos de las manos y eritema palmar, lo cual da a las manos de estos enfermos un aspecto característico. En realidad se desconoce la etiología de las palmas hepáticas, pero frecuentemente están en relación con las alteraciones circulatorias mencionadas previamente.

Cambios en el vello corporal; en ambos sexos, se observa disminución del vello pubiano y axilar. En los hombres, el vello del pecho y de la pared abdominal se hace escaso y puede desaparecer. La barba se vuelve rala. Si la enfermedad mejora, el vello vuelve a aparecer. Estos cambios pueden estar en relación con ruptura del balance hormonal por deficiencia en la inactivación hepática de las hormo-

nas sexuales.

7).- Trastornos endócrinos.

La insuficiencia hepática crónica puede acompañarse de cambios endócrinos, sobre todo cuando es debida a cirrosis del hígado, y más aún, cuando éstas se deben a alcoholismo y si los enfermos están en edad de reproducción.

En el varón, consiste en atrofia testicular, disminución de la potencia sexual y esterilidad. Ocasionalmente se observa ginecomastia.

En la mujer, consiste en atrofia uterina y mamaria, esterilidad y oligomenorrea.

En ambos sexos hay disminución de la libido.

La atrofia testicular se presenta en más de la mitad de los enfermos con cirrosis del hígado. Histológicamente se observa atrofia del epitelio germinal, fibrosis intersticial y engrosamiento de la lámina propia tubular. Estos cambios explican la esterilidad habitual en estos casos.

La ginecomastia es rara en la insuficiencia hepática crónica (34). Frecuentemente es bilateral, pero puede ser unilateral. Las glándulas mamarias pueden ser dolorosas por la presión y los pezones suelen mostrar hiperpigmentación.

La ginecomastia casi siempre se asocia con disminución de la libido. Histológicamente la glándula muestra hiperplasia epitelial.

En las mujeres, la menstruación es de presentación irregular, escasa o ausente; muy rara vez se presenta hipermenorrea. El útero es atrófico y las enfermas son estériles aún cuando se han informado casos aislados de embarazo en mujeres con cirrosis del hígado. Las mamas también se atrofian. Los cambios antes descritos están en relación muy probablemente con alteraciones del metabolismo de las hormonas esteroides por el hígado insuficiente. Sin embargo, no existe una explicación adecuada para el predominio de las manifestaciones de hiperestrinismo en el hombre y de atrofia mamaria y genital en la mujer, sugestiva de hipoestrogenismo. La disminución de la libido en ambos sexos y de la potencia sexual en el hombre, pueden obedecer, tanto a la causa hormonal antes expuesta como a la misma naturaleza crónica y expoliante de los padecimientos que dan lugar a insuficiencia hepática crónica.

8).- Alteraciones neuro-psiquiátricas.

Están dadas principalmente por la encefalopatía hepática.

9).- Trastornos de la coagulación de la sangre.

Los trastornos de la coagulación de la sangre en enfermos con insuficiencia hepática crónica, obedecen a causas complejas que pueden ser divididas en tres grandes grupos, a saber:

a).- Disminución de los factores de coagulación, -

de naturaleza proteica, que se sintetizan en el hígado. Hasta el momento actual se acepta que el hígado sintetiza fibrinógeno o factor I, protrombina o factor II, proacelerina o factor V, Proconvertina o factor VII y los factores IX (Christmas) y X (Stuart). Todos ellos pueden encontrarse disminuidos en la insuficiencia hepática crónica, aún cuando debe mencionarse que la producción deficiente de fibrinógeno es excepcional, aún en casos de insuficiencia hepática extrema. La disminución de los factores de coagulación antes mencionados interfiere con las tres fases de la coagulación normal y puede conducir a trastornos hemorragíparos diversos.

b).- Aumento de la actividad del sistema fibrinolítico normal.

En la insuficiencia hepática, sobre todo cuando se debe a cirrosis del hígado, se observa con frecuencia aumento de las fibrinolisinasm plasmáticas. También se ha demostrado depuración hepática deficiente de un activador del plasminógeno y es posible que el hígado produzca un inhibidor de la fibrinolisis. La ruptura del equilibrio en este sistema es de importancia en la génesis de los trastornos de la coagulación en el enfermo con insuficien-

cia hepática y también en el postoperatorio de los trasplantes hepáticos.

c).- Plaquetopenia por hiperesplenismo. Es frecuente cuando la insuficiencia hepática crónica se debe a enfermedades que cursan con hipertensión portal y esplenomegalia congestiva. Puede asociarse con hiperhemolisis y leucopenia. Es un factor importante en la génesis de los trastornos hemorrágicos del enfermo con padecimientos hepáticos crónicos.

10).- Ascitis y edema.

El mecanismo de producción de ascitis y edema en el enfermo con padecimientos crónicos del hígado, es extraordinariamente complicado y obedece a gran número de factores hepáticos y extrahepáticos. Más aún, debe considerarse que la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal puede ser debida a involucración del peritoneo por el mismo padecimiento que da lugar a la insuficiencia hepática, como es el caso de neoplasias malignas o tuberculosis. La insuficiencia hepática es causante de la disminución de la síntesis de albúmina con caída de la presión coloidosmótica de la sangre. Es posible que la deficiente inactivación de la aldosterona por el hígado insuficiente contribuya al hiperaldosteronismo secundario existente en los enfermos cirróticos con ascitis.

Por último, parece ser que factores de origen hepático contribuyen a producir alteraciones de la permeabilidad capilar y peritoneal.

Por lo antes expuesto, es claro que la insuficiencia hepática crónica es un factor dentro del complejo mecanismo de la retención de agua en el enfermo con cirrosis hepática y, de ninguna manera, la causa principal o única.

## EXAMENES DE LABORATORIO,

En la insuficiencia hepática se observan cambios bioquímicos que alteran los resultados de las llamadas pruebas de funcionamiento hepático, además de las modificaciones en esos exámenes y en otros de distinta índole, provocados por el padecimiento que da lugar a la deficiencia funcional del hígado.

Los cambios en las pruebas de funcionamiento hepático más usuales, consisten en las alteraciones siguientes:

- 1).- Retención de bromosulfaleína, esta aumenta en forma desproporcionada a la retención de pigmentos biliares. Esta prueba es sumamente sensible en ausencia de ictericia o cuando ésta es de poca cuantía.
- 2).- Presencia de bilirrubina directa en la sangre, ocasionada por dificultades en la excreción hepatocelular del pigmento. En ausencia de colestasis, - - existe siempre una relación directamente proporcional entre los niveles de bilirrubina directa y el grado de insuficiencia hepática. Generalmente se observan pequeños aumentos en los niveles de bilirrubina indirecta, debido tanto a hiperhemolisis -

- como a trastornos en los mecanismos de coagulación.
- 3).- Es habitual la disminución de la concentración de albúmina plasmática por defecto de síntesis hepática. Las globulinas se elevan y se invierte el índice albúmina/globulina. La elevación de globulina se debe tanto a mecanismos homeostáticos que intentan normalizar el poder coloidosmótico del plasma ante la baja de albúmina, como a estímulo del sistema retículo endotelial por antígenos específicos o inespecíficos. En algunos casos se observa elevación considerable de las gamaglobulinas.
  - 4).- Disminución del colesterol total y de sus ésteres. La condensación de ácido mevalónico para formar colesterol y la esterificación de éste con ácido fosfórico son pruebas muy sensibles para juzgar la función hepática, sobre todo la esterificación de colesterol, función exclusiva del hígado.
  - 5).- Disminución de los lípidos totales y de los fosfolípidos de la sangre. La síntesis de fosfolípidos es función exclusiva del hígado, por lo cual, en la insuficiencia hepática, se observa reducción de los niveles de esta sustancia en la sangre, en forma paralela a la disminución de los lípidos totales.
  - 6).- Alargamiento del tiempo protrombina por defecto en la utilización de vitamina K para la síntesis de protrombina. Como quedó mencionado, la síntesis --

inadecuada de otros factores de coagulación altera el mecanismo normal de la coagulación de la sangre en sus diversas fases, por lo cual la determinación de protrombina no es adecuada como prueba única para juzgar el estado de la coagulación en el enfermo con insuficiencia hepática. El estudio de la coagulación de la sangre en los enfermos hepato biliares debe incluir las siguientes pruebas:

- a).- Tiempo de sangrado.
- b).- Cuenta de plaquetas.
- c).- Adhesividad de las plaquetas.
- d).- Generación de tromboplastina.
- e).- Consumo de protrombina.
- f).- Tiempo parcial de tromboplastina.
- g).- Tiempo de protrombina.
- h).- Tiempo de trombina.
- i).- Dosificación de fibrinógeno.
- j).- Fibrinolisis. (Lisis del coágulo de la sangre total).

7).- Cambio en las enzimas séricas. La necrosis hepatocelular presente en grado variable en los padecimientos que cursan con insuficiencia hepática crónica, ocasiona elevación de los niveles sanguíneos de algunas enzimas intracelulares.

Las enzimas más utilizadas en clínica para juzgar la necrosis hepatocelular, son las transaminasas - glutámico pirúvica y glutámico oxalacética y la --

DHL. La DHL consta de varias isoenzimas (miocárdica, muscular, hepática), por lo cual es conveniente la determinación separada de estas isoenzimas - por electrofóresis.

La fosfatasa alcalina es otra enzima cuya determinación es habitual en el estudio de los enfermos - hepatobiliares. Se eleva fundamentalmente en los - padecimientos que evolucionan con obstrucción biliar intra o extrahepática y en casos de masas ocupativas en el hígado. En la cirrosis hepática se - observa frecuentemente elevaciones del doble o del triple de lo normal.

- 8).- Reacción de floculación tradicionalmente se ha considerado que son positivas en caso de lesión hepatocelular, particularmente en la insuficiencia hepática crónica y negativas en obstrucción biliar. En realidad son inespecíficas y empíricas, por lo cual su uso tiende a ser menor y tienden a ser desplazadas por métodos más específicos.

El diagnóstico definitivo se establece con la biopsia hepática mediante la cual podemos establecer los siguientes parámetros:

- a).- Presencia de cirrosis que en ocasiones puede ser difícil o imposible.
- b).- Etiología.
- c).- Tipo anatómico.
- d).- Estadio de evolución.
- e).- Actividad de la cirrosis.

## T R A T A M I E N T O .

En muchos casos es preferible hospitalizar al paciente para su estudio inicial y observación de la respuesta al tratamiento y para diseñar e iniciar el programa al que se sujetará su instrucción médica y dietética. Cuando no haya signos de coma hepática inminente, debe prescribirse una dieta que contenga de 2000 a 3000 cals, por día y cuando menos un gramo de proteína por kg de peso corporal. Como el enfermo con cirrosis actúa a menudo tiene anorexia o náusea, esta ayuda dietética puede alcanzarse ofreciendo al paciente tres o cuatro comidas complementándolas con ponches de huevo o helados. Se deben administrar complementos vitamínicos en forma de cápsulas de multivitaminas, pero no hay razón para el uso clínico de lipotrópicos.

El enfermo debe entender con claridad que ni la dieta nutritiva ni el añadir vitaminas protegerán su hígado contra los efectos del alcohol, "el alcohol está terminantemente prohibido".

La ascitis y el edema mínimos, pueden desaparecer con sólo el reposo en cama, pero la retención de líquidos persistente debe ser tratada con una combinación de restricción de

sal, utilizando dietas que contengan de 200 a 500 mg de Na y restricción de agua, limitando la ingestión de ésta al volumen de eliminación del día anterior. Los diuréticos deberán utilizarse con gran precaución a fin de evitar depleción de electrolitos, hipovolemia y encefalopatía hepática.

Adelantos recientes en el entendimiento de la fisiopatología de la cirrosis hepática, han permitido sin embargo, que en la actualidad se considere que, en algunos casos la cirrosis hepática puede ser curable. Así por ejemplo, al demostrarse que uno de los mecanismos comunes a través del cual diversos agentes etiológicos pueden dar lugar a cirrosis hepática, es la producción de tejido fibroso, se han empleado diversos agentes con actividad antifibrótica en el manejo terapéutico de los pacientes con cirrosis hepática tratando de alterar los eventos inflamatorios que preceden a la fibrosis o bien a agentes que interfieren con la síntesis o maduración de la colágena.

Entre los distintos compuestos, hasta ahora investigados con actividad antifibrogénica, destacan el Beta-aminopropionitrilo, la penicilamina. Los análogos de la prolina y la colchicina.

Mecanismo de acción de algunos agentes con actividad antifibrogénica.

#### ANALOGOS DE LA PROLINA.

Compite con prolina por el transporte de aminoacilación de tRNA. Se incorporan en número limitado en la colágena en vez de los residuos de prolina, no se hidroxila, in-

terfieren con la hidroxilación de otros residuos por cambiar el eje de la hélice, a 37°C y la colágena no se transporta a la velocidad normal al espacio extracelular, la colágena se degrada intracelularmente.

#### AGENTES QUELANTES DEL FIERRO.

Inhíben la hidroxilación de los residuos de prolina y de lisina. No hay glucolisación, se inhibe la formación de triple hélice y el movimiento transcelular de la procolágena a 37°C.

#### AGENTES LATIROGENICOS (B Aminopropionitrilo).

Inhíben a la enzima lisil-oxidasa. No se forman enlaces intramoleculares ni intermoleculares. La colágena se solubiliza fácilmente en soluciones salinas y se ha sugerido que es más susceptible a la degeneración por colágenasa.

#### P E N I C I L A M I N A .

Se combina con los aldehidos de la colágena, los cuales son precursores de la formación de los enlaces intramoleculares e intermoleculares. A concentraciones elevadas inhibe a la lisil-oxidasa. Al suspender el tratamiento, la penicilamina unida al aldehido disminuye y hay formación masiva de enlaces covalentes.

#### C O L C H I C I N A .

Inhíbe el ensamble de microtúbulos y el movimiento transcelular de la colágena, induce a la producción de colágenasa. Inhíbe la producción de mediadores e inhibe su inte-

racción con las células efectoras que establecen la interrelación del proceso inflamatorio con la producción de colágena. Uno de sus productos metabólicos, la colchicina, protege membranas y estabiliza enzimas con grupos -SH.

#### CORTICOESTEROIDES.

Tienen un efecto antiinflamatorio general. Inhiben la actividad de la enzima propil hidroxilasa. Inhiben la síntesis de colágena, pero también inhibe la activación de procólagenasa.

## EFFECTOS DE LA COLCHICINA EN LA CIRROSIS HEPATICA.

La cirrosis hepática representa la etapa final de un -- gran número de lesiones hepáticas. La sobre vida promedio en casos de cirrosis compensada a cinco y diez años, es de -- aproximadamente 60 y 40%, mientras que en casos de descompensación disminuye a 33 y 7%, respectivamente. Estas cifras estadísticas son el fiel reflejo del hecho de que hasta ahora, el tratamiento de la cirrosis hepática, ha sido fundamentalmente el del manejo de las complicaciones de la misma (2).

Adelantos recientes en el entendimiento de la fisiopatología de la cirrosis hepática, ha permitido, sin embargo, -- que en la actualidad se considere que en algunos casos, la cirrosis hepática puede ser curable. Así por ejemplo, al demostrarse que uno de los mecanismos comunes, a través del -- cual diversos agentes etiológicos pueden dar lugar a cirrosis hepática, es la producción de tejido fibroso, se han empleado diversos agentes con actividad antifibrótica en el manejo terapéutico de los pacientes con cirrosis hepática, tratando de alterar los eventos inflamatorios que preceden a la fibrosis o bien agentes que interfieren con la síntesis o maduración de la colágena.

A medida que se avanza en el conocimiento de los meca--

nismos responsables de la síntesis de la colágena, se ha hecho evidente que existe un número de pasos metabólicos potencialmente vulnerables, al efecto de agente específicamente antifibróticos, estos incluyen la posibilidad de alterar la expresión genética, fundamentalmente de la colágena tipo I y III; modificar al mRNA, cambiar el proceso de translación, disminuir la disponibilidad de prolina intrahepática, interferir con el proceso de hidroxilación de los residuos de prolina y lisina o bien interferir con las enzimas responsables de la transferencia de carbohidratos (galactosil transferasa y glucosil transferasa), alterar la formación intra e intermolecular de puentes de disulfuro, afectar la formación de la hélice de colágena, bloquear la secreción de colágena y el procesamiento extracelular de la procolágena y por último afectar la producción de colagenasa.

Entre los distintos compuestos hasta ahora investigados con actividad antifibrogénica, destacan el Beta-amino-propionitrilo, la penicilamina, los análogos de la prolina y la colchicina (2) (Para mayor detalles ver Capítulo de fisiopatología subcapítulo de colágena).

Entre los distintos compuestos con actividad antifibrogénica, la colchicina es la que en la actualidad se considera con mayores posibilidades de éxito, este compuesto es un alcaloide natural derivado de la planta *Colchicum Autumnale*, y ha sido usado desde hace varios siglos en el tratamiento de varios padecimientos, principalmente gota. Su uso, aún durante tiempo prolongado, no se ha acompañado de complicacio-

nes serias.

La colchicina posee varios efectos farmacológicos, los cuales son benéficos, en el tratamiento de la cirrosis hepática, como son:

- 1).- Efecto antimicrotubular, propiedad a través de la cual impide la polimerización de tubulina para formar los microtúbulos y como consecuencia inhibe el transporte membranar de proteínas de exportación, en especial colágena.
- 2).- Efecto antiinflamatorio, como consecuencia del cual estabiliza las membranas lisosomales, inhibe la movilización, adherencia y quimiotaxis de los neutrófilos, inhibe la citotoxicidad mediada por neutrófilos dependiente de anticuerpos, inhibe la liberación de histamina de los leucocitos e in vitro inhibe la liberación de quininas plasmáticas.
- 3).- Efecto sobre la membrana plasmática de las células a través del cual modifica el sistema de adenilciclasa en el hígado y los niveles de cAMP en los leucocitos, además este efecto sobre el hígado es probablemente el que explica la elevación de la fosfatasa alcalina que se observa con la administración crónica de colchicina.
- 4).- Aumenta en vitro la producción de colagenasa, enzima responsable de la degeneración extracelular de colágena (2).

Diversos autores han estudiado clínicamente los efectos.

de la colchicina sobre la cirrosis hepática, así como sobre la hepatitis crónica activa en prevención de su evolución a cirrosis hepática, aunque son pocos reportes, los resultados hasta el momento son alentadores. (1, 35, 36, 37 y 38).

## MATERIAL Y METODOS.

Se decidió evaluar el efecto terapéutico de la colchicina sobre la cirrosis hepática, en el Centro Hospitalario "Dr. Darío Fernández", del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, en la ciudad de México, D. F.

En el período comprendido del primero de marzo de 1979 al 31 de diciembre de 1981, se estudiaron ciento ochenta pacientes, cuyo diagnóstico de ingreso fue el de Cirrosis Hepática, al cual se denominó Grupo I, de este lote de pacientes, se tomarían un número de pacientes cuyas características clínicas y de laboratorio fueran típicas del cuadro de cirrosis hepática, el cual se llamaría Grupo IA.

Del Grupo I, se estudiaron: el número total de pacientes de reingresos, los cuales para fines estadísticos no contaron y sólo se tomaron los ingresos de primera vez, se estudió además el porcentaje de sexo tanto femenino como masculino, los grupos de edades, los tipos diagnósticos, ya sea por clínica o por biopsia; así mismo, se estudian los tipos de cirrosis más frecuentes en nuestro medio hospitalario; se estudian las principales causas de ingreso hospitalario.

Para estudiar la frecuencia de signos y síntomas en nuestros pacientes, se determinaron los siguientes parámetros:

#### ASCITIS Y EDEMA.

En el cual se incluían también alteraciones de electrolitos y de líquidos corporales.

#### ENCEFALOPATIA.

La cual incluía los datos de precoma y coma, tales como alteraciones mentales, confusión, trastornos de la memoria, etc., signos de la rueda dentada asterixis, etc.

#### S T D A .

Se incluye principalmente por vórices esofágicas, aunque también se consideran en casos de gastritis alcohólica.

#### RED VENOSA COLATERAL.

Que aunque es dato de hipertensión porta, no aparece en todos los pacientes, incluso con ascitis.

#### I C T E R I C I A .

#### VARICES ESOFAGICAS.

Las cuales se determinaron por SEGD.

#### ATAQUE AL ESTADO GENERAL.

El cual incluye astenia adinamia e hiporexia.

#### HEPATOMEGALIA.

#### DOLOR ABDOMINAL.

ALTERACIONES DEL VELLO.

Tanto de región del pubis como de axilas y barba en pacientes masculinos.

GINECOMASTIA.

SOPLO CARDIACO.

Cuya fisiopatología quedó explicada en dicho capítulo.

TELANGIECTASIAS.

ESPLENOMEGALIA.

PALMAS HEPATICAS.

Dentro de lo cual se incluye, tanto eritema palmar como atrofia tenar e hipotenar.

Los parámetros de laboratorio fueron aquellos considerados exclusivos de la función hepática, tales como:

TIEMPO DE PROTROMBINA.

PROTEINAS.

Tanto albúminas como globulinas.

TRANSAMINASAS.

BILIRRUBINAS.

Indirecta y directa.

COLESTEROL TOTAL.

Como ya se mencionó del total de pacientes a ingreso, se tomaron al azar un número de trece pacientes, tanto del -

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

sexo femenino como masculino, cuyas condiciones generales fueron las adecuadas para realizar biopsia hepática, estudiándoseles los grupos de edades y a cada paciente seleccionado se le inició la administración de colchicina a razón de 1 mg cada veinticuatro horas. (Se excluyeron del estudio todos los pacientes en fases finales de la enfermedad). Además se estudia dentro de este grupo el tiempo de ingesta de alcohol y el tipo de bebida.

Se inició colchicina a razón de 1 mg cada veinticuatro horas en aquellos pacientes a los que se les había efectuado biopsia hepática y a partir de la primera cita después de su egreso hospitalario. Se mantuvo la dosis hasta el 31 de diciembre de 1981, en que se dió por concluido el estudio.

El tipo de biopsia utilizada fue por punción con aguja THRU-CUT de Travenol y sólo en pacientes que presentaban un tiempo de protrombina del 55% como mínimo o en aquellos en que se corrigió al mínimo tolerable, con la administración de vitamina K. Esto sirvió para determinar el tipo histológico de cirrosis determinar su frecuencia, así como su frecuencia. La biopsia inicial se tomó durante el ingreso del paciente y posteriormente se programó para tomarla cada año.

Se estudió la mejoría, tanto en la biopsia como de los exámenes de laboratorio y de los datos clínicos, tanto al inicio del tratamiento como al final, se citaron a los pacientes cada tres meses (aunque algunos acudían en un tiempo mayor) y en cada cita se examinaba clínicamente los parámetros ya mencionados para el Grupo 1, así como los exámenes -

de laboratorio también ya mencionados en el Grupo I, aunque a fin de cuentas se decidió tomar los datos de la última cita para los fines del reporte.

Durante el período del estudio, un paciente falleció, por lo que fue excluido, ya que no se obtuvo reporte de la necropsia.

Se intentó llevar un grupo testigo; sin embargo, dado que fueron pocos pacientes en los que se podía practicar la biopsia hepática, se prefirió introducir a los pacientes en el programa, los que no tomaban en forma continua el tratamiento, se les consideró como testigos; sin embargo, fueron un grupo reducido y su deserción fue mayor, por lo que estadísticamente careció de valor.

## R E S U L T A D O S .

En el Grupo I, el total de pacientes fue de ciento ochenta. De este total 53 (29.4%) y el total de pacientes considerados de primera vez fue de 127 (70.5%). Las edades fluctuaron de veintiseis años como mínima a ochenta y cuatro años como máxima, siendo el promedio de 55.4 años. El mayor número de edad fue en la sexta década de la vida con cincuenta y tres pacientes (41.7%). Hubo ochenta y ocho pacientes masculinos (69.2%) y treinta y nueve pacientes del sexo femenino (30.7%). El método diagnóstico más común fue el clínico con noventa y cuatro pacientes (74%) y se diagnosticó cirrosis hepática por biopsia en treinta y tres pacientes (25.9%). Los tipos de cirrosis, tanto clínico como por biopsia, fueron de dos tipos: cirrosis alcohólica nutricional en ciento diez y seis pacientes (91.3%) y cirrosis postnecrótica en once pacientes (8.6%).

El motivo de ingreso de los ciento veintisiete pacientes fue: encefalopatía hepática en cincuenta y ocho pacientes (32.2%), STDA en cuarenta y ocho pacientes (26.6%), ascitis y edema en treinta y siete pacientes (20.5%)

TOTAL DE PACIENTES.

180 - 100%

REINGRESOS: 53-29.4%

PRIMERA VEZ: 127-70.5%

MASCULINOS: 88-69.2%

FEMENINOS: 59-30.7%

EDAD MAXIMA: 84

PROMEDIO: 55.4

EDAD MINIMA: 26

Dolor abdominal en diez y seis pacientes (8.8%) para estudio, el cual incluía toma de biopsia e ingresos sin diagnóstico definitivo en quince pacientes (8.3%), ictericia en seis pacientes (3.3%).

Los síntomas y signos más frecuentes fueron: ascitis y edema en noventa pacientes (70.8%), encefalopatía hepática en cincuenta y ocho pacientes (45.6%), STDA en cuarenta y ocho pacientes (37.7%), red venosa colateral en cuarenta y tres pacientes (33.8%), ictericia en treinta y nueve pacientes (30.7%). (Ver cuadro).

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: alteraciones del tiempo de protrombina en ciento diez y ocho pacientes (92.9%), alteraciones en las proteínas en ciento ocho pacientes (62.9%), alteración en las transaminasas en sesenta pacientes (47.2%), alteración en las bilirrubinas en treinta y nueve pacientes (30.7%), colesterol alterado en veintiocho pacientes (22%). El total de pacientes fallecidos durante este período fue de veintidos pacientes (17.3%).

Dentro del Grupo I-A, se integraron trece pacientes para ser sometidos al estudio de la colchicina como método te-

rapéutico.

La edad de los trece pacientes varió de setenta y siete años como máximo y treinta y cuatro años como mínimo, con un promedio de 59.3 años con nueve pacientes del sexo masculino (69.2%) y cuatro pacientes del sexo femenino (30.7%). El tiempo máximo de ingesta de colchicina fue de veintinueve meses y el mínimo de cinco meses con un promedio de 18.6 meses.

Dos pacientes fallecieron: en ambos se practicó necropsia, pero sólo se obtuvieron muestras de un paciente, ya que del otro paciente fallecido fue excluido del estudio, dado el corto tiempo de evolución. La máxima diferencia de tiempo entre la biopsia de ingreso al estudio y la de control fue de treinta meses y el mínimo de ocho meses, con un promedio de diez y ocho meses.

De los trece pacientes, once (84.6%) presentaron antecedentes de desnutrición crónica y sólo dos pacientes (15.3%) llevaban una dieta considerada como normal. Los trece pacientes tienen antecedentes de alcoholismo crónico, con un tiempo de ingesta máximo de cincuenta y siete años y un mínimo de tres años con un promedio de 29.2 años. Los tipos de bebidas más usados fueron de dos tipos:

- 1).- Fermentados en los que se incluye cerveza y pulque.
- 2).- Destilados en los que se incluyen: Brandy, Tequila etc.

La combinación de estos dos tipos de bebida obtuvo la mayor frecuencia (43.1%).

Hubo mejoría clínica en diez pacientes (76.9%) con dis-

minución de la sintomatología de cirrosis.

Los signos y síntomas más frecuentes encontrados fueron:

Ascitis y edema en once pacientes (84.6%), red venosa colateral en once pacientes, hipertrofia de parótidas en once pacientes, palmas hepáticas en nueve pacientes (69.2%), ataque al estado general en ocho pacientes (61.5%). Posteriormente los signos y síntomas más frecuentes en los exámenes de control fueron: red venosa colateral en nueve pacientes (69.2%), hepatomegalia en ocho pacientes (61.1%), hipertrofia de parótidas en siete pacientes (53.8%), palmas hepáticas en siete pacientes (53.8%), alteraciones del vello en cinco pacientes (38.4%).

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes encontradas al ingreso en el estudio fueron: alteración de las proteínas en trece pacientes (100%), alteraciones del tiempo de protrombina en once pacientes (84.6%), alteraciones en la bilirrubinas en ocho pacientes (61.5%), alteraciones en las transaminasas en diez pacientes (76.9%), alteraciones en el colesterol en cuatro pacientes (30.7%). Al final del estudio las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron: alteración de las proteínas en nueve pacientes (69.2%). En las transaminasas en tres pacientes (23%). Del tiempo de protrombina en dos pacientes (15.3%).

Los diagnósticos hechos por biopsia al inicio del estudio fue de cirrosis Portal irregular activa, en doce pacientes (92.3%) y cirrosis Portal irregular en un paciente (7.6%). Al final del estudio los diagnósticos fueron: cirro-

sis Portal Irregular sin datos de actividad en nueve pacientes (69.2%). El paciente con cirrosis Portal irregular falleció y fue excluido del estudio.

Un total de cuatro pacientes presentaron nueve reingresos, de estos cuatro pacientes, dos tuvieron un ingreso cada uno. Un paciente presentó tres reingresos, continuando con la ingesta de alcohol y siendo trasladado posteriormente a un hospital psiquiátrico. La cuarta paciente presentó cuatro reingresos y en el último falleció.

SIGNOS Y SINTOMAS FRECUENTES EN CIRROSIS HEPATICA.

SIGNO O SINTOMA.	NUM. DE PACIENTES	POR CIENTO.
Ascitis y edema.-	90	70.8
Encefalopatía.-	58	45.6
S. T. D. A.-	48	37.7
Red venosa colateral.-	43	33.8
Ictericia.-	39	30.7
Várices esofágicas.-	33	25.0
Ataque al estado general.-	29	22.8
Hepatomegalia.-	25	19.6
Dolor abdominal.-	21	16.5
Alteraciones del vello.	17	13.3
Ginecomastia.-	16	12.5
Soplo cardiaco.-	8	6.2
Telangiectasias.-	8	6.2
Esplenomegalia.-	6	4.7

METODO DIAGNOSTICO.

CLINICO:	Noventa y cuatro pacientes	74%
BIOPSIA:	Treinta y tres pacientes	25.9%

TIPO DE CIRROSIS.

CIRROSIS ALCOHOLONUTRICIONAL:	116 pacientes	91.3%
CIRROSIS POST-NECROTICA:	11 pacientes	8.6%
PACIENTES FALLECIDOS:	22	17.3%

MOTIVOS DE INGRESOS.

C A U S A .	NUM. DE PACIENTES.	POR CIENTO.
ENCEFALOPATIA. -	58	32.2
S. T. D. A.	48	26.6
ASCITIS Y EDEMA. -	37	20.5
DOLOR ABDOMINAL. -	16	8.8
ESTUDIO. -	15	8.3
ICTERICIA. -	6	3.3

ALTERACIONES DE LABORATORIO MAS FRECUENTES.

ALTERACION.	NUM. DE PACIENTES.	POR CIENTO.
TIEMPO DE PROTROMBINA. -	118	92.9
PROTEINAS. -	108	62.9
TRANSAMINASAS. -	60	47.2
BILIRRUBINAS. -	39	30.7
COLESTEROL. -	28	22.0

TOTAL DE PACIENTES.

TRECE

MASCULINOS: 9-69.2%

FEMENINOS: 4-30.7%

EDAD MAXIMA: 77

PROMEDIO: 59.3

EDAD MINIMA: 34

TIEMPO DE ADMINISTRACION DE COLCHICINA.

TIEMPO MAXIMO: 29 MESES

PROMEDIO: 18.6 Meses.

TIEMPO MINIMO: 5 MESES

TIEMPO DE INGESTA DE ALCOHOL.

TIEMPO MAXIMO 57 AÑOS

PROMEDIO: 29.2 AÑOS.

TIEMPO MINIMO: 3 AÑOS.

B E B I D A .

T I P O .	NUM. DE PACIENTES.	POR CIENTO.
FERMENTADOS. -	3	23
DESTILADOS. -	4	30.7
MIXTO. -	6	46.1

DIFERENCIA ENTRE BIOPSIA INICIAL Y DE CONTROL.

MAXIMO: TREINTA MESES. PROMEDIO: 18 MESES.  
MINIMO: OCHO MESES.

DIAGNOSTICO POR BIOPSIA.

I N G R E S O .

C O N T R O L .

CIRROSIS PORTAL IRREGULAR CON  
SIGNOS DE ACTIVIDAD.  
DOCE PACIENTES 92.3%

CIRROSIS PORTAL IRREGULAR  
CON SIGNOS DE ACTIVIDAD.  
TRES PACIENTES 23%

CIRROSIS PORTAL IRREGULAR

SIN DATOS DE ACTIVIDAD.  
NUEVE PACIENTES 69.2%

CIRROSIS PORTAL REGULAR.  
UN PACIENTE 7.6%

EL PACIENTE CON CIRROSIS  
PORTAL REGULAR FALLECIO Y  
SE EXCLUYO DEL ESTUDIO.

ALTERACIONES MAS FRECUENTES DE LABORATORIO.

ALTERACION.	I N G R E S O .		C O N T R O L .	
	NUM. DE PACIENTES	POR CIENTO.	NUM. DE PACIENTES.	POR CIENTO.
PROTEINAS.-	13	100	9	69.2
TIEMPO DE PROTRONBINA.-	11	84.6	2	15.3
BILIRRUBINAS.-	8	61.5	-	-
TRANSAMINASAS.-	10	76.9	3	23
COLESTEROL.	4	30.7	-	-

S I G N O S   Y   S I N T O M A S .

ALTERACION.	I N G R E S O .		C O N T R O L .	
	NUM. DE PACIENTES.	POR CIENTO.	NUM. DE PACIENTES.	POR CIENTO.
ASCITIS Y EDEMA. -	11	84.6	3	23
RED VENOSA COLATERAL. -	11	84.6	9	69.2
HIPERTROFIA DE PAROTIDAS. -	11	84.6	7	53.8
PALMAS HEPATICAS. -	9	69.2	7	53.8
ATAQUE AL ESTADO GENERAL. -	8	61.5	2	15.3
ICTERICIA. -	8	61.5	2	15.3
HEPATOMEGALIA. -	8	61.5	8	61.5
SOPLO CARDIACO. -	8	61.5	5	38.4
ALTERACIONES DEL VELLO. -	7	53.8	5	38.4
DOLOR ABDOMINAL. -	7	53.8	-	-
VARICES ESOFAGICAS. -	6	46.1	6	46.1
S. T. D. A. -	5	38.4	2	15.3
GINECOMASTIAS. -	5	38.4	5	38.4
TELANGIECTASIAS. -	4	30.7	2	15.3
ENCEFALOPATIA. -	3	23.0	-	-

## D I S C U S I O N .

Hubo una respuesta en general hacia la respuesta clínica con una disminución de ascitis y edema, así mismo, mejoró la ictericia y los ataques de STDA. Llama la atención que el número de pacientes con várices esofágicas (6) fue el mismo al final del estudio; sin embargo, la frecuencia de sangrado fue menor. El ataque al estado general bajó de 61.5% a 15% y sólo persistieron los signos y síntomas sin gran repercusión en la supervivencia de los pacientes.

La encefalopatía hepática se presentó al principio en el 23% de los pacientes y posteriormente no se presenta en ningún paciente. Estos datos concuerdan con los de Kershenovich y Colls, quien en un período de dos años (1972-1974), en once pacientes tratados con colchicina con 1 mg cada veinticuatro horas obtuvo una mejoría en el grado de actividad física, en ninguno de los pacientes presentó encefalopatía o ascitis durante el período de investigación (1.35).

Encontramos que de los datos de laboratorio, las alteraciones más frecuentes fueron en las proteínas, transaminasas y tiempo de protrombina. Acerca de las primeras, nuestros datos no concuerdan con los de Kershenovich y Colls, quienes -

encontraron mejoría de este parámetro. En parte, esto explicable al bajo medio social y de aporte proteico de la mayoría de los pacientes, el tratamiento mejoró la estabilización de las proteínas y aunque bajas no fueron causa en la producción de ascitis, lo cual explicaría la reducción de ascitis en los pacientes, a pesar de las proteínas bajas.

El hecho de que las transaminasas no hayan desaparecido del todo, va de acuerdo con el hecho de que la colchicina aumenta la producción de estas enzimas, así como también concuerda con los reportes de otros estudios (1,35), los datos de las bilirrubinas también van de acuerdo con lo encontrado con otros autores (36, 37, 35, 38 y 1).

De los tres pacientes en los que la biopsia de control reportó actividad de la cirrosis, los tres continuaban con ingesta de bebidas alcohólicas, por lo que debe hacerse en un futuro mayores estudios para discernir con mayor exactitud entre el efecto de la colchicina y la abstención de bebidas alcohólicas. También consideramos que deben realizarse restricciones especiales de la colágena para determinar su progresión o desaparición.

Uribe y Colls, en un estudio con cuarenta y seis pacientes cirróticos, veinte pacientes recibieron placebo y veintitres colchicina, encontrando que no hubo diferencias estadísticas en mejoría clínica ni en mortalidad, pero sí una disminución en la fibrosis hepática.

Un paciente con reporte de biopsia de control de cirrosis con signos de actividad, presentaba una ingesta de al-

cohol de siete años, pero en forma intensiva, con un promedio de ocho meses entre cada biopsia y de cinco meses de tratamiento de colchicina. Lo que va de acuerdo con la literatura en el sentido de que períodos cortos de alcoholismo intenso son capaces de producir cirrosis, además de que el paciente continúa ingiriendo bebidas alcohólicas y el período de tratamiento aún es corto.

Hasta el momento son pocos los estudios que se han hecho en colchicina en el tratamiento de la cirrosis hepática. El campo por estudiar es virgen y amplio, por lo que el continuar estudiando pacientes con esta droga o con algún otro agente antifibrogénico, ofrecerá un conocimiento científico importante y una esperanza a miles de personas atrapadas en este terrible mal.

## B I B L I O G R A F I A .

- 1.- D. Kershenovich, M. Uribe A. Trial of colchicine in liver cirrhosis. Gastroenterology. Vol. 68. Núm. 4. april 1975.
- 2.- D. Kershenovich. Cirrosis: Nuevos Fármacos. Memorias -- del Congreso Nacional de Gastroenterología. 1981.
- 3.- Harrison. Medicina Interna. Octava Edición. 1977. Capítulo Cirrosis Hepática.
- 4.- Galambos J. T. Cirrhosis. Vol. XVII. 1979.
- 5.- Garceau A. J. The natural history of cirrhosis. The influence of alcohol and prior hepatitis on pathology and prognosis. N. Engl J. Med. 271:1173-1179. 1964.
- 6.- Lee F. I. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. Gut - - 7:77-85. 1966.
- 7.- Sherlock S. The liver and biliary system. 4th ed. Oxford Blackwell. 1968. pp.403.
- 8.- Kramer K. Kuller L. The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver in Baltimore (1957-1966). Ann. Intern. Med. 69:273-282. 1968.
- 9.- Schaffner F. and Popper H. Alcoholic hepatitis in the spectrum of ethanol induced liver injury. Scand. J. Gastroenterol Suppl. 7:5-69-78. 1970.
- 10.- Wilkinson P. Santamaría J. N. Epidemiology of alcoholic cirrhosis. Ann. Med. 18:222-226. 1969.
- 11.- Mikkelsen W. P. Turril F. L. Acute hyalin necrosis of the liver. A surgical trap. Amer. J. Surg. 116:266-272. 1968.
- 12.- Phillips G. B. Acute hepatic insufficiency of the chronic alcoholic. Arch. Intern. Med. 94:585-603. 1954.
- 13.- Krarup, N. B. and Roholm K. The development of cirrhosis of the liver after acute hepatitis elucidated by aspiration biopsy. Acta Med. Scand. 108:306-331. 1941.
- 14.- Chuttani H. K. Sidhu A. S. Wig K. I. et al: Follow-up study of cases from the delhi epidemic of infectious hepatitis of 1955-56. Brit. Med J. 2:676-679. 1966.
- 15.- Culliman E. R. King R. C. And rivers J. S. The prognop

- sis the infective hepatitis. A. preliminary account of longterm follow-up. *Brit. Med. J.* 1:1315-1317. 1958.
- 16.- Neeffe J. R. Prevalence and nature of hepatitis disturbance following acute viral hepatitis with jaundice. *Ann. Intern. Med.* 43:1-32. 1955.
  - 17.- Neizger M. D. The treatment of acute infectious hepatitis, year follow-up study of the effect of diet and rest. *Amer. J. Med.* 35:299-309. 1963.
  - 18.- Boyer J. L. Pattern of necrosis in acute viral hepatitis prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis) *N. Engl. J. Med.* 283:1063-1071. 1970.
  - 19.- Wright R. Australian antigen in acute and chronic liver disease. *Lancet* 2:117-121. 1969.
  - 20.- Sherlock S. Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in serum. *Lancet* 1:1243-1247. 1970.
  - 21.- Andersen J. Viral hepatitis. A. follow-up study of 373 notified cases in Oslo 1949-1953. *Acta Med. Scand* - - - 182:691-698. 1967.
  - 22.- Tamburro C. H. Development of cirrhosis following hepatitis. *Gastroenterology* 60:167. 1971.
  - 23.- Bjorneboe M. Incidence of chronic hepatitis in women in Copenhagen 1944-1945. *Lancet* 1:867-868. 1948.
  - 24.- Ham. *Tratado de histología médica* Ed. Interamericana. - 1972.
  - 25.- Grant M. E. The biosynthesis of collagen. *N. Engl. J. Med.* 286:194-199:242-249:291-300. 1972.
  - 26.- Sundar Raj C. V. Genetics of the connective tissue proteins. Assignment of the gene for human type I procollagen to chromosome 17 by analysis of cell hybrids and microcell hybrids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74:4444-48. 1977.
  - 27.- Sykes B. Solomon E. Assignment of a type I collagen structural gene to human chromosome 7. *Nature* 272:548-549. 1978.
  - 28.- Harwood R. Translation of type I and type II procollagen messengers in a cell-free system derived from wheat germ. *FEBS Lett* 57:47-50. 1975.
  - 29.- Graves PN. Type I pre-procollagen chains synthesized in a messenger RNA dependent reticulocyte lysate. *Fed. Proc.* 38:620. 1979.

30. - Lehrach J. Construction and characterization of a 2.5. Kilobase procollagen clone. Proc Natl Acad Sci USA - - 75:5846-5850. 1978.
31. - Soberl M. E. Construction of a recombinant bacterial - plasmid containing a chick pro alfa 2 collagen gene sequence. Proc. Natl. Acad. Sei. USA 75:5846-50. 1978.
32. - Darwin J. P. The bioshyntesis of colagen and its disorders. Vol. 301 Núm. 1 1323. 1979. The New England Journal of Medicine.
33. - Fifth Pan American Congress of Gastroenterology Report of the board for clasification and nomenclature of cirrhosis of the liver. Gastroenterology 31:213. 1956.
34. - Guevara Luis. Insuficiencia Hepática. (Nosología básica Integral). Ed. Méndez Oteo. Tercera Edición. 1975. pp. 675-734.
35. - Kershenobich D. Treatment of cirrhosis with colchicine - a double-blind randomized trial. Gastroenterology 77/3 - 532-536. 1979.
36. - Kershenobich D. Utilidad de la colchicina en el tratamiento de hepatitis crónica activa grave. Memorias Congreso Nacional de Gastroenterología. México. 1981.
- 37.0 Koldinser R. E. Treatment of Primary Biliary Cirrhosis - with Colchicine. Gastroenterology 78/511-1309. 1980.
38. - Czaja A. J. Chronic Hepatitis. To treat or not treat. - Med. Clin. North. Am. 62/1 71-85. 1978.
39. - Peter J. Scheuer Liver biopsy interpretation 2 th. Edition pp. 74-86.
40. - Darwin J. The Bioshyntesis of Coliagen and its Disorders. Vol. 301. Núm. 277-85. 1979. The New England Journal of Medicine.