



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Revisión bibliográfica de conceptos morfológicos en el desarrollo de Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA) y Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA)**

**Julián Enrique González Arias**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Morfología Humana  
Bogotá D.C., Colombia

2024

# **Revisión bibliográfica de conceptos morfológicos en el desarrollo de Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA) y Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA)**

**Julián Enrique González Arias**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Morfología Humana**

Director (a):

Luz Amparo Arias López MD., FT., Esp., MSc., PhD.

Línea de Investigación:

Trabajo de Grado de Profundización

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Morfología Humana

Bogotá D.C., Colombia

2024

*A mi madre, porque sin su apoyo nada de esto  
sería posible... Hablo de mi vida y lo que ha  
pasado en ella.*

*A Valentina, por permanecer a mi lado  
remando en un mar abierto y en la tormenta,  
con la mirada puesta en el horizonte.*

*“Estirando el mentón,  
Trazo letras menudas.  
Otoño. Medianoche.”  
Ryunosuke Akutagawa*

## Declaración de obra original

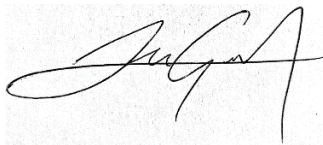
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Julián Enrique González Arias

Fecha: 22 de mayo de 2024

## Resumen

### **Revisión bibliográfica de conceptos morfológicos en el desarrollo de Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA) y Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA)**

La Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA), es un tipo de hepatopatía crónica que actualmente está en crecimiento e impacta la vida de pacientes con comorbilidades metabólicas como la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo II, que con el tiempo pueden desarrollar Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA), en el contexto de inflamación crónica que los pone en riesgo de desarrollar cirrosis y finalmente Hepatocarcinoma. Este tipo de patologías afecta a nivel funcional al hígado, afecciones explicables por alteraciones a múltiples niveles -molecular, celular, tisular y macroscópico-. El objetivo del presente trabajo de grado es realizar una revisión bibliográfica sobre conceptos morfológicos -en cuanto a la embriología, anatomía e histología- del hígado normal y de cómo la comprensión de estos conceptos nos permite entender los cambios patológicos y fisiopatológicos que sufre el hígado en estas patologías. Se encontraron múltiples interacciones complejas en los múltiples niveles mencionados que explican lo que sucede en la enfermedad, permitiendo identificar posibles perspectivas futuras para impactar de forma positiva a los pacientes.

**Palabras clave: Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico, Esteatohepatitis no Alcohólica, Anatomía, Embriología, Histología.**

## Abstract

### **Bibliographic review of morphological concepts in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH)**

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a type of chronic liver disease that is currently growing and impacts the lives of patients with metabolic comorbidities such as obesity and Type II Diabetes Mellitus, who over time can develop Non-Alcoholic Steatohepatitis. (NASH), in the context of chronic inflammation that puts them at risk of developing cirrhosis and finally Hepatocarcinoma. This type of pathology affects the liver at a functional level, conditions that can be explained by alterations at multiple levels - molecular, cellular, tissue and macroscopic-. The objective of this thesis is to carry out a bibliographic review on morphological concepts - in terms of embryology, anatomy and histology - of the normal liver and how the understanding of these concepts allows us to understand the pathological and pathophysiological changes that the liver undergoes in these pathologies. Multiple complex interactions were found at the multiple levels mentioned, that explain what happens in the disease, allowing the identification of possible future perspectives to positively impact patients.

**Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Non-alcoholic Steatohepatitis, Anatomy, Embryology, Histology.**

# Contenido

## Tabla de contenido

<b>1. EL HÍGADO NORMAL.....</b>	<b>3</b>
1.1 Embriología del hígado normal.....	3
1.1.1 La inducción hepática .....	4
<b>1.1.2 Organogénesis: La diferenciación del parénquima hepático.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Anatomía del hígado normal .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Configuración externa.....	13
1.2.2 Constitución anatómica .....	16
1.2.3 Medios de fijación.....	17
1.2.4 Relaciones anatómicas .....	19
1.2.5 Vascularización.....	22
1.2.6 Segmentación Hepática .....	28
1.2.7 Drenaje Linfático.....	32
1.2.8 El Árbol Biliar .....	33
1.2.9 Inervación.....	34
1.3 Histología del hígado normal .....	35
1.3.1 Organización estructural.....	35
1.3.2 Componentes celulares .....	40
1.3.2.1 Los hepatocitos.....	40
1.3.2.2 Colangiocitos .....	49
1.3.2.3 Células del endotelio sinusoidal .....	51
1.3.2.4 Células de Kupffer .....	54
1.3.2.5 Células Estrelladas Hepáticas.....	57
1.3.3 Histología de la vénula central .....	61
1.3.3.1 El endotelio de la vénula central .....	62
1.3.4 Regeneración Hepática en el Hígado normal.....	63
<b>2. LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA .....</b>	<b>68</b>
2.1. Generalidades .....	68
2.1.1 Definición .....	68
2.1.2 Epidemiología .....	70
2.1.3 Factores de riesgo.....	72
2.2 Etiopatogenia .....	73
2.2.1 Breve mirada a la historia natural de la enfermedad.....	76
2.3 Diagnóstico.....	77
2.3.1 Manifestaciones clínicas.....	77

2.3.2	<b>Métodos de diagnóstico no invasivos en EHGNA</b> .....	78
2.3.2.1	<b>Biomarcadores séricos</b> .....	78
2.3.2.2	<b>Imágenes diagnósticas</b> .....	79
2.3.3	<b>Métodos de diagnóstico no invasivos para la EHNA</b> .....	80
2.3.3.1	<b>Biomarcadores séricos</b> .....	80
2.3.3.2	<b>Marcadores de fibrosis</b> .....	80
2.3.4	<b>El Diagnóstico Histopatológico</b> .....	80
2.4	<b>Manejo</b> .....	81
2.4.1	<b>Estrategias no farmacológicas</b> .....	82
2.4.2	<b>Estrategias farmacológicas</b> .....	82
2.4.3	<b>Manejo quirúrgico</b> .....	83
2.4.4	<b>Nuevos paradigmas en el tratamiento</b> .....	84
<b>3.</b>	<b>CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LA EHGNA Y EHNA</b> .....	<b>85</b>
3.1	<b>Primeras etapas: bases moleculares de la EHGNA</b> .....	85
3.1.1	<b>Captación de Lípidos</b> .....	86
3.1.2	<b>Lipogénesis de Novo</b> .....	87
3.1.3	<b>Oxidación de ácidos grasos</b> .....	89
3.1.4	<b>Exportación de lípidos</b> .....	91
3.2	<b>La acumulación lipídica: formación de gotas lipídicas</b> .....	92
3.3	<b>El punto de quiebre: progresión a EHNA</b> .....	94
3.3.1	<b>Producción de Especies Reactivas de Oxígeno y el papel de la mitocondria</b> .....	96
3.3.2	<b>El papel del Retículo Endoplasmático</b> .....	97
3.3.3	<b>Estrés hepatocelular</b> .....	98
3.3.4	<b>La inflamación</b> .....	99
3.3.4.1	<b>Activación del Inflamasoma</b> .....	100
3.3.4.2	<b>Muerte hepatocelular</b> .....	101
3.3.4.3	<b>Las células de Kupffer en la inflamación</b> .....	102
3.3.4.4	<b>Los neutrófilos en la inflamación</b> .....	104
3.3.4.5	<b>Otras células inmunitarias</b> .....	104
3.3.4.6	<b>Las células endoteliales y la progresión de la EHNA</b> .....	106
3.4	<b>La resolución de la inflamación</b> .....	107
3.5	<b>Progresión a fibrosis</b> .....	108
3.5.1	<b>Las HSCs activadas</b> .....	108
3.6	<b>La regeneración Hepática en el contexto de la EHGNA y su progresión a EHNA</b> .....	111
3.7	<b>Cambios morfológicos</b> .....	114
3.7.1	<b>Cambios Histológicos</b> .....	114
3.7.1.1	<b>EHGNA: Esteatosis</b> .....	114
3.7.1.2	<b>EHNA: Inflamación y otras características</b> .....	116
3.7.2	<b>Hallazgos Anatómicos</b> .....	122
3.7.2.1	<b>Evaluación anatómica mediante imágenes diagnósticas</b> .....	123
<b>4.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	<b>128</b>
	<b>Bibliografía</b> .....	<b>131</b>

## Lista de figuras

<b>Figura 1-1:</b> Esquema del intestino primitivo y el esbozo hepático.....	4
<b>Figura 1-2:</b> Esquema sobre la diferenciación celular hepática.....	9
<b>Figura 1-3:</b> Hígado en su cara anterior.....	14
<b>Figura 1-4:</b> Cara visceral del Hígado.....	14
<b>Figura 1-5:</b> Ligamentos del hígado en una vista superior.....	17
<b>Figura 1-6:</b> Relaciones diafragmáticas del hígado.....	20
<b>Figura 1-7:</b> Relaciones viscerales del Hígado.....	21
<b>Figura 1-8:</b> Circulación Arterial Hepática (In situ).....	23
<b>Figura 1-9:</b> Esquema de la circulación arterial hepática desde una vista anterior.....	24
<b>Figura 1-10:</b> Formación de la Vena Porta Principal.....	25
<b>Figura 1-11:</b> Esquema de las ramas de la Vena Porta desde una vista anterior.....	26
<b>Figura 1-12:</b> Esquema del drenaje venoso hepático desde una visión anterior.....	27
<b>Figura 1-13:</b> División anatómica.....	28
<b>Figura 1-14:</b> Esquemización de la Línea de Cantlie.....	29
<b>Figura 1-15:</b> Segmentación Hepática (Vista Anterior).....	30
<b>Figura 1-16:</b> Segmentación Hepática (Vista Inferior).....	30
<b>Figura 1-17:</b> Segmentos hepáticos en relación a vena porta.....	31
<b>Figura 1-18:</b> Vías biliares intrahepáticas desde una vista anterior.....	33
<b>Figura 1-19:</b> Cápsula de Glisson (C), cubierta por células mesoteliales (M). Tinción de Hematoxilina y Eosina.....	35
<b>Figura 1-20:</b> Triada portal rodeada por tejido conectivo. Tinción de Azán.....	36
<b>Figura 1-21:</b> Representación esquemática del parénquima hepático.....	37
<b>Figura 1-22:</b> Lobulillo hepático clásico.....	38
<b>Figura 1-23:</b> Lobulillo hepático clásico. Hematoxilina y eosina.....	39
<b>Figura 1-24:</b> Representación esquemática de los modelos de organización del parénquima hepático.....	40
<b>Figura 1-25:</b> Hepatocitos. Hematoxilina y eosina.....	41
<b>Figura 1-26:</b> Microfotografía electrónica de transmisión de unos hepatocitos.....	43
<b>Figura 1-27:</b> Conductos biliares. Epitelio cubico simple delineando los conductos. Hematoxilina y eosina.....	50
<b>Figura 1-28:</b> Microfotografía electrónica de barrido de los sinusoides y las fenestraciones.....	52
<b>Figura 1-29:</b> Microfotografía electrónica de transmisión de Célula de Kupffer.....	55

<b>Figura 1-30:</b> Microfotografía electrónica de transmisión .....	58
<b>Figura 1-31:</b> Vénula central. Hematoxilina y eosina .....	62
<b>Figura 1-32:</b> Microfotografía electrónica de barrido de una vénula central.....	62
<b>Figura 1-33:</b> Regeneración Hepática y vías de señalización.....	67
<b>Figura 2- 1: Historia natural de la EHGNA</b>	76
<b>Figura 3- 1:</b> Inicio y resolución de la inflamación en la EHNA	95
<b>Figura 3- 2:</b> Interacciones intercelulares intrahepáticas en el desarrollo de la EHNA	100
<b>Figura 3- 3:</b> Esteatosis hepática localizada en zona 3.	115
<b>Figura 3- 4:</b> Inflamación lobular. Hematoxilina y eosina.	117
<b>Figura 3- 5:</b> <i>Ballooning</i> celular	118
<b>Figura 3- 6:</b> Núcleos Glucogenados	119
<b>Figura 3- 7:</b> Lipogranulomas	119
<b>Figura 3- 8:</b> Cuerpos de Mallory-Denk	120
<b>Figura 3- 9:</b> Áreas de fibrosis en áreas perivenulares. Tinción de Tricromico de Mason	121
<b>Figura 3- 10:</b> Espécimen anatómico de un Hígado de un paciente con EHGNA	122
<b>Figura 3- 11:</b> Ecografía de un paciente con esteatosis hepática difusa	123
<b>Figura 3- 12:</b> Grados de Esteatosis Hepática mediante el uso del parámetro del coeficiente de atenuación (CAP)	125
<b>Figura 3- 13:</b> Elastografía de un Hígado cirrótico	125
<b>Figura 3- 14:</b> Tomografía computarizada (corte axial) que muestra esteatosis hepática	126
<b>Figura 3- 15:</b> Secuencia T1 de Resonancia Magnética de paciente con Esteatosis Hepática	127

## Lista de tablas

<b>Tabla 2- 1:</b> Genes implicados en el desarrollo de la EHGNA .....	74
<b>Tabla 3- 1:</b> Procesos de muerte celular implicados en la EHNA.....	101



## Introducción

Las hepatopatías crónicas constituyen causas importantes de morbi-mortalidad global, evidenciándose un crecimiento progresivo en el desarrollo de estas patologías en las últimas décadas, siendo evidente un aumento de estas en países en vías de desarrollo (Younossi, 2019).

Condiciones clínicas como la Diabetes Mellitus tipo 2 y su relación con otras patologías como obesidad central, dislipidemia y síndrome metabólico tienen un papel importante en el desarrollo de EHGNA contando con 23%, 51%, 69% y 43%, respectivamente. Esto permite concluir que con el aumento de las tasas de obesidad del 2005 al 2010 -de un 15% a un 25%-, es probable que haya incrementado de manera directamente proporcional a las tasas de EHGNA (Maurice & Manousou, 2018).

Dentro de las hepatopatías crónicas puede destacarse la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) que comprende un espectro de enfermedades hepáticas que abarcan desde la esteatosis hepática simple, la Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) y fibrosis que más adelante desarrolla cirrosis (T. Huang et al., 2020).

La definición de EHGNA requiere la evidencia de esteatosis hepática -descrita como la infiltración grasa de >5% de los hepatocitos- evidente en imágenes diagnósticas o muestras histológicas, sin causas secundarias de acumulación lipídica (Chalasani et al., 2012; Pouwels et al., 2022). Desarrolladas en el contexto de patologías crónicas no transmisibles (Pouwels et al., 2022).

La enseñanza de las ciencias básicas en el área de la salud ha sido influenciada por la fragmentación del conocimiento que muchas veces las separa de los conocimientos adquiridos en clínica. El propósito de sentar las bases del conocimiento técnico no debe ser motivo para relegar el conocimiento básico, sino que debe buscar la integración de

este en problemáticas reales que se ven diariamente en los sitios de práctica y cuya comprensión permite impactar en el desenlace de los pacientes.

De este modo, conocer conceptos morfológicos del Hígado, desde su embriología nos permite entender las características morfo-funcionales de cada uno de sus componentes y sus particulares funciones que apoyan diferentes procesos para la homeostasis en general, adicionalmente nos permite comprender su papel en la remodelación y mantenimiento tisular requerido para cursar su papel en el cuerpo humano.

Por otro lado, entender su anatomía y su histología normal nos va a llevar a comprender cómo las interacciones complejas entre sus componentes a nivel microscópico condicionan características morfo-fisiológicas normales y cómo éstas se ven afectadas por patologías como la EHGNA y su progresión a EHNA, impactando de manera importante la vida de los pacientes.

Así pues, el espectro de la EHGNA, se entiende como un continuo de características histopatológicas que incluyen hallazgos simples -o benignos- asociados a inflamación leve -en estadios tempranos de la esteatosis hepática simple- y posteriormente hallazgos necroinflamatorios -en la EHNA- (Powell et al., 2021). Cada característica fisiopatológica es consecuencia de las interacciones complejas entre componentes tisulares del parénquima hepático en el que cada población celular como los Hepatocitos (HCs), Células de Kupffer (KCs), Células Estrelladas Hepáticas (HSCs) y Células Endoteliales de los sinusoides Hepáticos (LSECs), posee un papel específico que influye sobre las otras y sobre poblaciones celulares no residentes en el hígado (Wallace et al., 2022).

De este modo, al realizar un abordaje desde los conceptos morfológicos aprendidos durante la Maestría en Morfología Humana, se busca explicar de manera amplia pero precisa la fisiopatología de estas patologías y por qué se expresa macroscópicamente en determinados procesos fisiopatológicos del microambiente y de qué manera esto impacta negativamente la función orgánica del hígado, haciendo hincapié en la descripción de características morfo-funcionales mediante una revisión bibliográfica amplia utilizando herramientas de búsqueda de literatura actualizada para brindar un material útil dentro de la comprensión de estas enfermedades y poniendo en evidencia la importancia de la morfología humana en la formación de profesionales del área de la salud a nivel de pregrado y posgrado.

# 1.EL HÍGADO NORMAL

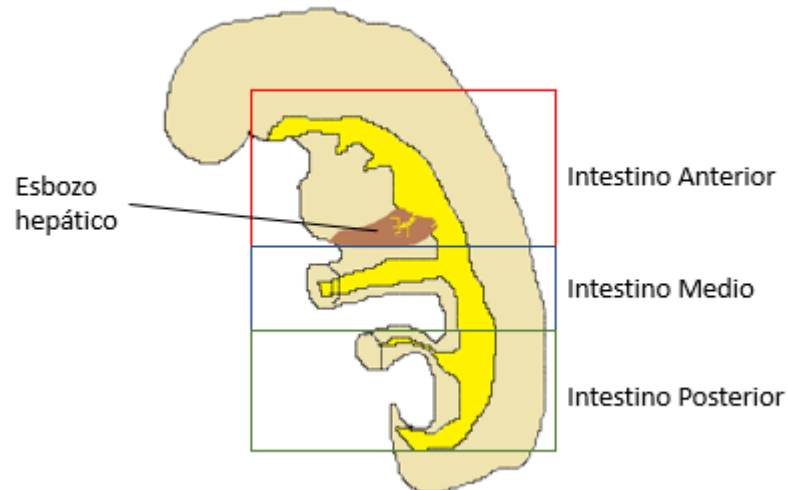
La comprensión de las patologías de los diferentes órganos y tejidos solo se lograría de manera completa, si conocemos en primer lugar, las características morfo-fisiológicas normales del órgano en concreto, cosa que haremos en este capítulo.

De este modo, en el presente capítulo se realizará un acercamiento a las características morfológicas del hígado normal desde su embriología, histología y anatomía y como estas características impactan en su funcionamiento; así, en capítulos posteriores entendamos de mejor manera cómo los cambios en la morfología del hígado llevan a la instauración de la enfermedad.

## 1.1 Embriología del hígado normal

Para entender la embriología del Hígado debemos remontarnos al desarrollo de una estructura denominada "Intestino primitivo" que se deriva del endodermo que proviene de la gastrulación y los procesos de plegamiento cefalocaudal y lateral del embrión. Su desarrollo se analiza desde cuatro secciones a saber: El intestino faríngeo (Extendiéndose desde la membrana orofaríngea hasta el divertículo respiratorio), El intestino anterior (continuación de intestino faríngeo, que se extiende hasta la evaginación hepática), El intestino medio, inicia su curso desde la yema hepática y se extiende hasta la unión de los dos tercios derechos y el tercio izquierdo del colon transversal en el adulto y finalmente el intestino posterior, que se extiende desde el tercio izquierdo del colon trasverso hasta la membrana cloacal, como se ve en la figura 1-1 (Sadler, 2019).

**Figura 1-1:** Esquema del intestino primitivo y el esbozo hepático.



Adaptada de: Sadler, T. W. (2019). 15 Sistema Digestivo . In *Langman Embriología médica* (14th ed., pp. 377–412). Wolters Kluwer.

Centrando nuestra atención en el intestino anterior, anatómicamente puede ser dividido en dos porciones, ventral y dorsal, siendo el primero, el encargado de la formación del estómago, el páncreas y el hígado (Perin et al., 2017).

### 1.1.1 La inducción hepática

La iniciación de los procesos de inducción hepática comienza alrededor de la tercera semana del desarrollo embriológico en los humanos, donde el endodermo de la región del intestino anterior se empieza a involucrar en este proceso (Tanimizu, 2022).

En esta fase del desarrollo, la familia de los factores de transcripción Foxa especifican al endodermo para expresar genes hepáticos e iniciar su inducción. Paralelamente, factores como FGF1 (Factor de crecimiento fibroblástico 1) y FGF2 -del mesodermo cardiaco-, inician la expresión de genes específicos en el endodermo. A su vez, FGF8 se empieza a expresar en esta etapa apoyando el crecimiento de los nichos de formación (Singh Monga & Behari, 2010).

- El origen de las células progenitoras hepáticas

El origen de las poblaciones celulares mayoritarias en el hígado -Hepatocitos y Colangiocitos- es el hepatoblasto, que constituye una célula bipotencial. Durante el desarrollo, se especifican en el endodermo ventral del intestino anterior al recibir las señales que describimos previamente, provenientes del mesodermo adyacente (Ober & Lemaigre, 2018).

En esta etapa, las células que darán lugar a los hepatoblastos expresan proteínas específicas del hígado, como factores de transcripción Hhex y Prox1, Alfa fetoproteína (AFP), Factor Nuclear de Hepatocitos 4 $\alpha$  (HNF) y Albúmina. Estos precursores provienen de poblaciones celulares en las porciones laterales del endodermo y migran progresivamente hacia la región ventral, así como otros grupos celulares localizados en una porción más anterior que fueron descritos en pollos denominada VMEL (Ventral midline endodermal lip); cada una formando la porción posterior y más anterior de la yema hepática respectivamente (Ober & Lemaigre, 2018).

- La formación de la yema hepática

La expresión de los genes en los hepatoblastos y, progresivamente, las señales desde el mesodermo adyacente llevan a la morfogénesis de los precursores hepáticos, induciendo el cambio de un epitelio cúbico (del endodermo del intestino anterior) a un epitelio cilíndrico de hepatoblastos produciendo un engrosamiento de esta capa -siendo inducido por Hhex-. Paulatinamente, aquel epitelio cilíndrico simple se convierte en uno pseudoestratificado; en este estadio las células de la capa basal realizan mitosis hasta que la capa se rompe y, por consiguiente, los hepatoblastos se delaminan y migran al mesénquima adyacente, penetrando al tabique transversal, la placa de mesodermo ubicada entre la cavidad pericárdica y el pedículo del saco vitelino (Ober & Lemaigre, 2018; Sadler, 2019).

La migración de los hepatoblastos se facilita secundario a una serie de factores regulados por el gen Prox1, -cuya expresión se controla en parte por el represor transcripcional Tbx3-, y otros reguladores como los factores de transcripción Onecut (OC-1 y OC-2), entre los que se pueden destacar:

1. Las interacciones complejas de estas células con las células endoteliales Son secundarias a la acción de factores específicos como Vegfr-2.
2. La regulación a la baja de E-Cadherina entre hepatoblastos debilita los complejos de unión entre ellos y permite su migración progresiva.
3. Acción de metaloproteinasas de matriz (MMPs) que causan la ruptura de laminina, colágeno IV y fibronectina realizando una remodelación de la matriz extracelular, promovida por la expresión de MMP2 (desde la mesénquima) y MMP14 (desde los hepatoblastos) (Ober & Lemaigre, 2018).

Los hepatoblastos son altamente móviles, y su patrón de migración está dirigido por señales de repulsión de la placa lateral del mesodermo (LPM) derecho adyacente. Estas interacciones mediadas por la proteína transmembrana EfrinaB1 y su receptor EphB3b, expresado por los hepatoblastos y la LPM respectivamente. Aunque este proceso de crecimiento se ha descrito ampliamente en peces cebra y pollos, aún carece de una comprensión clara en mamíferos (Ober & Lemaigre, 2018).

### **1.1.2 Organogénesis: La diferenciación del parénquima hepático**

Una vez la yema hepática migra y se expande, inicia el proceso de organogénesis. Aparte de ser un órgano crucial en el mantenimiento metabólico de la homeóstasis corporal en general, el hígado en sus estadios fetales funciona también como un órgano hematopoyético, interactuando con precursores y afectando el desarrollo del mismo (Tanimizu, 2022).

La arquitectura del hígado está altamente organizada con hepatocitos polarizados en relación con sinusoides endoteliales y canalículos biliares. Esta polaridad celular se logra gracias al establecimiento y mantenimiento de interacciones entre factores de Matriz Extracelular, adhesión celular y uniones complejas (Ober & Lemaigre, 2018).

- El papel de los precursores hematopoyéticos en la diferenciación hepática

---

Aproximadamente hacia la quinta o sexta semana del desarrollo, las células hematopoyéticas colonizan el hígado fetal. Estos precursores emergen desde la aorta dorsal directamente a la circulación viajando por diferentes localizaciones en el embrión en desarrollo y viajando también a través de las arterias umbilicales a la placenta, y volviendo al embrión a través de las venas umbilicales, drenando directamente al hígado en su seno hepático (fusión de las venas umbilicales con el plexo de las venas vitelinas). Otra vía de llegada de estas células al hígado es mediante el bypass del ducto venoso hacia la vena cava (Soares-da-Silva et al., 2020).

Las células precursoras hematopoyéticas expresan una variedad de moléculas de adhesión celular en su superficie que favorecen su unión en determinados lugares, entre estas moléculas, son de destacar las  $\beta 1$  integrinas al unirse directamente a componentes de la Matriz Extracelular como fibronectina y colágeno tipo IV mediante la dimerización con  $\alpha 5$  O  $\alpha 2$  integrinas, VLA-4 y VLA-5 se unen a la fibronectina (modulado por CD41), VLA-4, a su vez, se une con VCAM-1 expresada en las células estromales. (Soares-da-Silva et al., 2020)

Los hepatoblastos son células que no poseen una polaridad clara y permanecen en la yema hepática en estrecha relación con progenitores hematopoyéticos. Una vez que estas últimas empiezan a desplazarse del tejido hepático para llegar finalmente a la médula ósea, aumenta la adhesión celular de los hepatoblastos restantes en el tejido y se forman cordones densos. (Ober & Lemaigre, 2018)

Los precursores hematopoyéticos, en relación con los hepatoblastos, secretan Oncostatina M (OSM) de la familia 6 de las Interleuquinas, señalizando a los hepatocitos a través de su receptor g130. Esto promueve la diferenciación de los hepatocitos y la formación de estructuras canaliculares en estudios in vitro. En estos estudios, se ha evidenciado que es de vital importancia la presencia de E-cadherinas y ZO-1 para la formación de estas estructuras organizadas del parénquima hepático maduro (Ober & Lemaigre, 2018).

- La diferenciación de los hepatoblastos

Como hemos visto, los hepatoblastos son bipotenciales, teniendo la posibilidad de formar dos tipos celulares diferentes: los hepatocitos y los colangiocitos.

Para madurar en hepatocitos, las células epiteliales adquieren una morfología cúbica con polaridad celular determinada y citoplasma claro al perder sus características de blasto. Este proceso es determinado por la expresión aumentada del factor nuclear HNF4 $\alpha$  y la proteína promotora de unión OCAAT  $\alpha$  (C/EBP  $\alpha$ ). Cada uno de estos factores y otros menos notables se asocian a genes que se asocian con funciones propias de los hepatocitos maduros como el desarrollo enzimático y metabólico -como el citocromo P450). En esta etapa temprana, los hepatocitos inmaduros poseen grandes cantidades de glucógeno y realizan gran parte de funciones de los hepatocitos adultos (Singh Monga & Behari, 2010).

La polaridad de los hepatocitos tempranos y sus complejos de unión no se han dilucidado completamente; sin embargo, elementos reguladores como la quinasa hepática B1 (LKB1) controla el tráfico intracelular y la polaridad celular, secundario a su efector de proteinkinasa activado por AMP (Ober & Lemaigre, 2018).

Por otro lado, la formación y el mantenimiento de los cordones celulares de hepatocitos es dada secundario a división celular orientada mediada por Par1b y proteína de repetición rica en Leu-Gly-Asn, que orienta los picos mitóticos lejos de la membrana apical (Ober & Lemaigre, 2018).

La diferenciación de los hepatocitos posee una serie de vías de señalización que incluyen factores como HGF, EGF, FGFs, Wnt/B-catenina y otras, las cuales juegan un rol en la regulación de la diferenciación y maduración de los hepatocitos (Singh Monga & Behari, 2010).

#### - Desarrollo de los conductos biliares

Hay evidencia que la diferenciación de los hepatoblastos en colangiocitos se da por intervención de factores como HNF6 (One-cut-1; OC-1), que promueve la activación de HNF1 $\beta$ , que induce tempranamente la diferenciación biliar. Otro factor asociado es OC-2, que está presente en células con activación biliar y hepática, sugiriendo que su rol ayuda

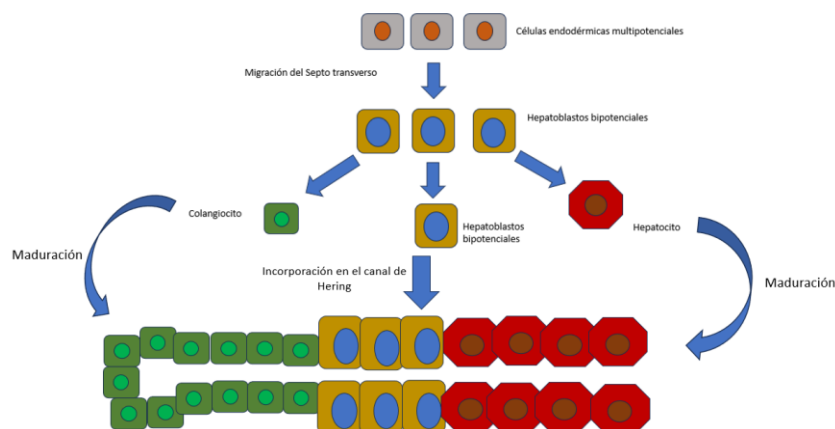
con la segregación de ambos linajes celulares mediante la regulación del gradiente de TGF $\beta$  y activina. (Singh Monga & Behari, 2010)

Los colangiocitos se diferencian desde los hepatoblastos alrededor de las venas portales en las etapas embrionarias tardías (en ratones aproximadamente del día 14.5 al 15.5), donde reorganizan los túbulos de los conductos biliares desde el hilio hacia la periferia. Alrededor de estas etapas, es evidente un aumento de la actividad de TGF $\beta$  en la vecindad de las venas portales, y las células que se diferencian en colangiocitos presentan citoqueratinas; estas se extienden a través de una lámina basal (positiva para laminina) y demuestran ausencia de HNF4 $\alpha$ . Todo este proceso de diferenciación, organización y morfogénesis de los colangiocitos y los conductos biliares es orquestado por Notch2 -que induce la diferenciación de la placa ductal de una capa desde los hepatoblastos-, seguido de Jagged-1-, en una interacción compleja con el mesénquima portal (Ober & Lemaigre, 2018; Singh Monga & Behari, 2010; Tanimizu, 2022).

Al igual que los hepatocitos, los conlangiocitos tienen una polaridad determinada; en este caso, apico-basal en la que estructuras como cilios primarios y la expresión de osteopontina en el lado apical, complejos de unión específicos como en el caso del dominio basolateral con alta expresión de E-cadherina (Ober & Lemaigre, 2018).

El proceso de diferenciación desde las células bipotenciales se esquematiza en la figura 1-2.

**Figura 1-2:** Esquema sobre la diferenciación celular hepática



Adaptado de: Lorenti, A. (2001). CELULAS PROGENITORAS HEPATICAS. *Medicina* , 601, 614–620.  
<https://www.researchgate.net/publication/237787285>

- Embriología de las células endoteliales hepáticas

Durante la vida embrionaria, la circulación hepática estaba sustentada en los vasos extraembrionarios umbilicales y las venas vitelinas. La vena portal aparece temprano en el desarrollo hepático (alrededor de las semanas 4 a 6). De este modo, los sinusoides hepáticos son los primeros vasos en aparecer, originados desde las venas vitelinas preexistentes (Soares-da-Silva et al., 2020).

Sin embargo, esta teoría, denominada la teoría vestigial del desarrollo vascular, parece no ser la principal fuente de angiogénesis hepática, dado el flujo limitado presente en la circulación hepática embrionaria humana. Se ha teorizado sobre los orígenes de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, entre las cuales podemos destacar a derivados de las células mesoteliales -en estudios en pollos-, endocardio del seno venoso localizado en estrecha relación con la yema hepática -en estudios en ratones- en estos, precursores desde el seno venoso son atraídas al parénquima hepático en formación gracias a la acción del factor VEGF secretado por los hepatoblastos (Ober & Lemaigre, 2018).

Se ha evidenciado que hay múltiples orígenes de las células de los sinusoides hepáticos, en los que se ha destacado que aproximadamente un tercio de las células proviene desde el seno venoso, así como aproximadamente 15% de estas deriva del endodermo. Aunque esto permanece como algo debatible según limitaciones en los estudios que han indicado esa cifra (Ober & Lemaigre, 2018).

De este modo, las interacciones de distintos grupos celulares en el parénquima hepático, así como la expresión de factores como Estabilina 2 (STAB-2), CD31, Flk-1, indicarían desarrollo de sinusoides hepáticos. La expresión de estos factores declinaría con el tiempo, por ejemplo, CD31 disminuye su expresión en los sinusoides hepáticos en hígados adultos. (Soares-da-Silva et al., 2020)

El desarrollo de los sinusoides hepáticos sigue un proceso de tres fases, a saber:

1. Las primeras células de los sinusoides hepáticos son no fenestradas y están delineadas por una membrana basal rica en laminina, expresando factores endoteliales como CD31, CD34 e IF10.
2. Mediante la acción de VEGF secretado por los hepatoblastos, las células sinusoidales sufren un proceso de diferenciación en la que se vuelven fenestrados mediante el cambio de la matriz perisinusoidal, siendo esta pobre en laminina y rica en tenascina. Por otro lado, se induce la expresión de CD4, CD32 e ICAM-1.
3. Para la etapa neonatal, el tamaño de las fenestraciones es mayor y los sinusoides se distribuyen zonalmente mediante la expresión de CD45 (Ober & Lemaigre, 2018).

Llama la atención cómo el patrón de expresión de factores específicos arteriales como Efrina B2 y Neuropilina 1 son expresados en la vena portal y venas hepáticas primitivas y hacia final de la gestación la expresión de estos factores disminuye dramáticamente, siendo el principal EphB4, es decir, el marcador de estructuras venosas por excelencia. (Soares-da-Silva et al., 2020)

- El papel de las células mesoteliales y el origen de las células estrelladas hepáticas. Estas células de origen mesodérmico delinean las superficies de los órganos como capas epiteliales únicas y están separadas de fibroblastos subyacentes por la presencia de la lámina basal. Tienen la particularidad de expresar marcadores celulares epiteliales y mesenquimales. Por su ubicación, tienen un rol importante en el cubrimiento de las superficies de órganos viscerales como el hígado y poseen funciones como síntesis de precursores de proteoglicanos (decorina o biglicano), expresión de moléculas de adhesión celular y vascular (ICAM-1 y VCAM-1), citoquinas (CXCL12, MCP-1/CCL2), actúan como impermeabilizante, entre otras funciones (Lua & Asahina, 2016).

Su origen proviene de la placa lateral del mesodermo y durante la organogénesis, según su ubicación, se transforman en cubrimiento visceral o parietal de los órganos (Lua & Asahina, 2016). Como fue tratado previamente, los hepatoblastos migran e invaden la mesénquima del septum transversum y forma el cordón hepático. Durante ese proceso, parece que las células mesenquimales permanecen atrapadas entre los hepatoblastos en crecimiento y se transforman en células estrelladas hepáticas. Diversos estudios han

permitido identificar que el mesénquima del Septum Transversum expresa forkhead box F1 (FOXF1), GATA4, LIM homeobox protein 2 (LHX2), Wilms Tumor 1 (WT1) -cuya presencia es crucial para determinar la diferenciación en células estrelladas hepáticas, fibroblastos y células de músculo liso- y Proteína 4 de unión a GATA (GATA4) -este último siendo un regulador importante en el fenotipo quiescente de las células estrelladas hepáticas- (Lua & Asahina, 2016).

Según estas observaciones, se podría indicar que las células mesoteliales actúan como células progenitoras mesenquimales durante el desarrollo hepático. A medida que ocurre la invasión de la yema hepática en el mesénquima del septum transversum, el mesénquima alrededor se engrosa y células mesoteliales planas aparecen en la superficie de la yema hepática. Progresivamente, estas empiezan a expresar citoqueratinas, PDPN, Podocalyxina-like (PODXL) y MSLN. Por otro lado, bajo las células mesoteliales, separadas por la lámina basal compuesta principalmente de colágeno IV -las células submesoteliales- expresan también ALCAM y WT1, pero a su vez, de forma exclusiva, expresan marcadores de células estrelladas hepáticas como nerve growth factor receptor (NGFR/P75NTR) y receptor  $\alpha$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) (Lua & Asahina, 2016).

## 1.2 Anatomía del hígado normal

El hígado es un órgano definido en múltiples ocasiones como una glándula anexa al sistema digestivo en el que vierte bilis en el duodeno para apoyar procesos de la digestión; sin embargo, su función va más allá. Es el órgano más voluminoso del cuerpo humano pesando entre 1400 y 1600 g en el adulto, siendo más pesado en hombres que en mujeres y representando aproximadamente un 2-3% del peso corporal total (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Juza & Pauli, 2014; Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Mahadevan, 2020; Theise, 2021).

En un paciente sano, el hígado posee un color borgoña oscuro, una superficie lisa y consistencia suave-firme. Se localiza principalmente en el cuadrante superior derecho del abdomen, protegido por la caja torácica y el diafragma. Se sitúa profundo a los arcos

costales 7-11 derechos y cruza la línea media en dirección a la línea medio clavicular izquierda. Su posición anatómica varía según la posición del paciente, en el que se encuentra proyectado hacia inferior durante la bipedestación producto de la gravedad, o con la inspiración forzada por el desplazamiento del diafragma y los pulmones (Agur et al., 2019; Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Mahadevan, 2020).

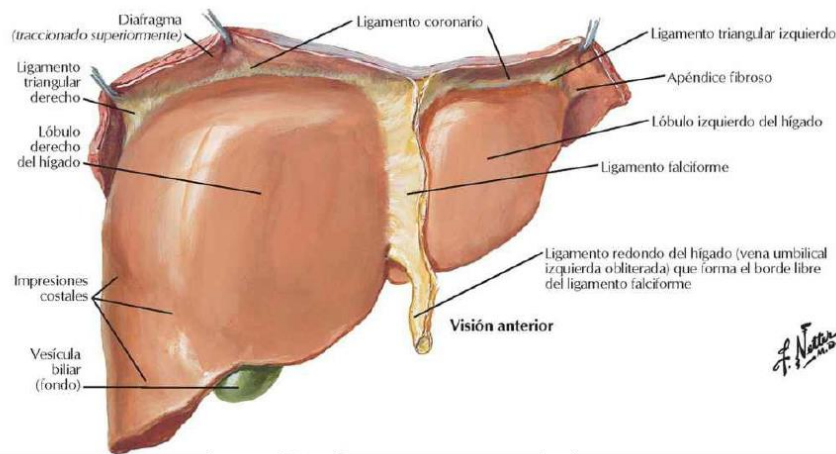
### **1.2.1 Configuración externa**

Representa la mitad superior de un cuerpo ovoide, en el que su eje mayor es oblicuo hacia arriba y a la izquierda. Posee dos partes evidentes: una parte derecha muy desarrollada y extensa que ocupa la concavidad diafragmática derecha, y una parte izquierda que se adelgaza y aplana bajo el hemidiafragma izquierdo (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

Se describen dos caras y un borde:

- Cara diafragmática

Previamente conocida como cara anterosuperior y la parte extraperitoneal de la cara posterior. Su cara posterior es gruesa y se adelgaza progresivamente hacia la izquierda, sirviendo como guía de la inserción de la lámina inferior del ligamento coronario. Se relaciona directamente con el diafragma. Se caracteriza por ser convexa, orientada hacia superior, anterior y posterior. Posee una porción anterior (relacionada con el diafragma y cruzando los bordes de cartílago costal que limitan el epigastrio hacia el lóbulo hepático izquierdo), una porción superior (relacionada con el corazón y el pericardio a través del diafragma), una porción derecha (correspondiente al lóbulo hepático derecho) y una porción posterior donde se observa el área desnuda que corresponde al contenido del ligamento coronario por encima de su hoja inferior donde se encuentra la vena cava inferior y su surco, la fisura del ligamento venoso y la implantación de los ligamentos triangulares. Figura 1-3 (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

**Figura 1-3:** Hígado en su cara anterior

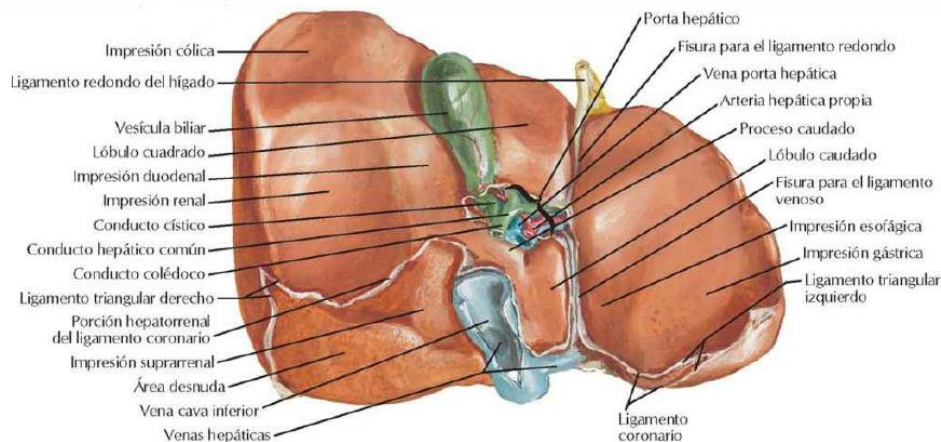
Tomado de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

#### - Cara visceral

Comprende la porción inferior libre y recubierta de peritoneo. Se orienta hacia inferior, izquierda y posterior. Posee 3 surcos descritos en forma de H que aíslan cuatro lóbulos. A continuación, veremos reparos anatómicos relevantes que se describen en esta cara:

1. Fosa de la vesícula biliar: marcada por el surco longitudinal derecho, se dirige hacia posterior y a la izquierda, excavada por la vesícula biliar. Se detiene contra el lóbulo caudado y desaparece en dirección a la vena cava inferior.
2. Fisura del ligamento redondo: marcada por el surco longitudinal izquierdo, que aloja adelante el ligamento redondo del hígado (remanente de la vena umbilical). En su porción posterior se vuelve vertical y contiene el vestigio del conducto venoso entre la rama izquierda de la vena porta y la vena cava inferior.
3. Hilio hepático: marcado por el surco transversal que une la fosa de la vesícula biliar y la fisura del ligamento redondo.

**Figura 1-4:** Cara visceral del Hígado



Tomado de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

También delinea los lóbulos:

1. Lóbulo derecho: inicia a la derecha de la fosa de la vesícula biliar y se relaciona con el colon, el riñón y la suprarrenal -hacia posterior- y el duodeno -hacia medial-
2. Lóbulo cuadrado: se localiza entre la fosa de la vesícula biliar y la fisura del ligamento redondo, por delante del hilio hepático.
3. Lóbulo anatómico izquierdo: inicia a la izquierda de la línea que une la vena cava inferior y la fosa de la vesícula biliar. Se relaciona con el estómago -hacia inferior- y se vuelve agudo en su extremo izquierdo.
4. Lóbulo caudado: Denominado también lóbulo de Spiegel, se sitúa posterior y superior al hilio hepático, se une al lóbulo derecho por el proceso caudado y limita a la izquierda por el conducto venoso.

- Borde inferior

Une ambas caras previamente descritas. Presenta una incisura para el ligamento redondo y otra para el fondo de la vesícula biliar (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

La anatomía hepática es compleja debido a la alta prevalencia de variaciones entre individuos, impactando de manera importante en los abordajes académicos y terapéuticos. Se utilizan las fisuras mayores como accidentes anatómicos que permiten caracterizar

cada lóbulo y delinear su anatomía, lo que permite identificar lesiones. Las variaciones en la anatomía hepática pueden ser de origen congénito -en afecciones del desarrollo embriológico como agenesia, atrofia, hipertrofia o hipoplasia de lóbulos- que condicionan la aparición de fisuras o lóbulos accesorios, y de origen adquirido -en relación con anormalidades del diafragma o del aparato suspensorio- (Srimani & Saha, 2020).

## 1.2.2 Constitución anatómica

Está rodeado por el peritoneo y por la cápsula fibrosa del hígado -la cápsula de Glisson- y se constituye por un parénquima hepático del cual salen los conductos excretores de la bilis (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

- La cápsula fibrosa del hígado (de Glisson)

Rodea completamente al hígado. Se caracteriza por ser delgada. Su cara superficial se adhiere al peritoneo visceral y su cara profunda envía tabiques conjuntivos entre los lóbulos y lobulillos. A nivel del hilio hepático se refleja en el interior del parénquima hepático y forma una vaina para los vasos y conductos biliares -la cápsula fibrosa perivascular- (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

Es una capa de tejido intersticial que se podría clasificar como fascia visceral, según lo visto previamente. Al ser continua con los espacios intersticiales y la matriz que rodea las triadas portales, tiene un rol determinado en el intercambio de fluidos y la migración celular en el sistema hepatobiliar. Por otro lado, su rol estructural es de vital importancia para el mantenimiento y protección del parénquima, lo que le obliga a permitir fluctuaciones diarias en cuanto a tamaño, secundario a procesos a nivel celular que involucran a los hepatocitos y otras células en este microambiente. Finalmente, protege a las estructuras de un eventual impacto físico (Llewellyn et al., 2023a).

### - Parénquima hepático

Constituido por lobulillos hexagonales compuestos principalmente por cordones bien organizados de hepatocitos que tienen usualmente una sola célula de espesor, separados por capilares sinusoidales y a su vez estos lobulillos se encuentran separados por espacios interlobulillares (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pawlina & Ross, 2015), un análisis más exhaustivo sobre esta organización funcional será dada en el apartado de Histología del hígado normal.

## 1.2.3 Medios de fijación

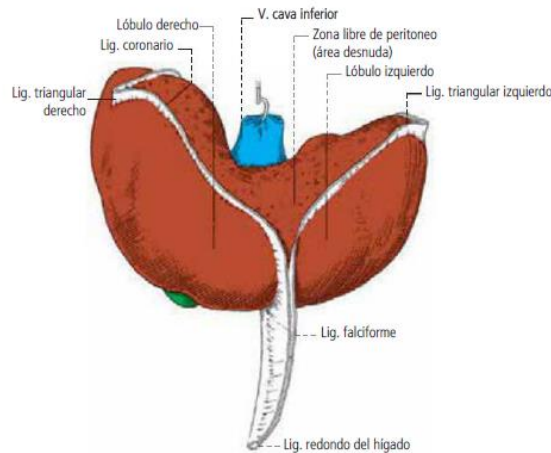
Como se ha visto, está rodeado por una cápsula de tejido conectivo fibroso -la cápsula de Glisson-, el peritoneo visceral que la rodea salvo por su área desnuda en relación con su inserción a la cúpula diafragmática (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pawlina & Ross, 2015).

Teniendo en cuenta lo desarrollado en la parte previa donde hablábamos del desarrollo embriológico del hígado, se puede entender la estrecha relación que cuadra con otras estructuras del sistema digestivo a lo largo de las etapas fetales y como esto influirá en su posición anatómica y función.

La yema hepática se desarrolla con una lateralidad hacia la derecha, influyendo en la posición y orientación de las hojas peritoneales primitivas, entendiéndose como esto hace que el hígado se tapice de peritoneo de una forma particular. Así, los plegamientos de esta membrana junto a otros medios de fijación permiten que permanezca en la posición anatómica descrita con anterioridad (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

Los ligamentos y medios de fijación del hígado se pueden ver en la figura 1-5.

**Figura 1-5:** Ligamentos del hígado en una vista superior



Tomado de: Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2019). 109 Hígado. In *Anatomía Humana* (5th ed., Vol. 2). Panamericana.

Existen una serie de ligamentos que constituyen los medios de fijación principales del hígado:

- Ligamento falciforme

Conecta la cara diafragmática con el diafragma y la pared abdominal anterior. Posee un borde inferior -cóncavo, insertado en el hígado y originado desde la hoja superior del ligamento coronario-. Este borde se relaciona con la vena cava, prologándose hacia anterior y de derecha a izquierda, llega al borde inferior a nivel de la incisura del ligamento redondo y se continúa hasta el ombligo, rodeando al ligamento redondo hepático.-, un borde superior -que se inserta en el diafragma y en la cara posterior de la pared abdominal anterior continuándose inmediatamente a la derecha de la línea mediana del epigastrio-, caras derecha e izquierda -siendo superior e inferior respectivamente y a partir de estas el peritoneo tapiza la convexidad de los lóbulos-. Divide el receso subfrénico en dos partes (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

El receso subfrénico es una extensión superior de la cavidad peritoneal y al ser separado, da lugar a los recessos interhepatofrénicos derecho e izquierdo (Agur et al., 2019; Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

- Ligamento coronario

Fija la cara diafragmática del hígado al diafragma. Se representa por la reflexión de peritoneo alrededor de una superficie de adherencia amplia en la cara diafragmática del órgano -el área desnuda- y se continúa lateralmente por los ligamentos triangulares derecho e izquierdo. Posee una hoja superior -que desciende desde el diafragma y es superior al lóbulo derecho-, una hoja inferior -que une el ligamento coronario al peritoneo parietal posterior; que se continúa con el proveniente de la celda renal derecha y con el peritoneo que tapiza al diafragma, aunque sus relaciones son complejas, esta hoja forma el ligamento triangular izquierdo. El ligamento se interrumpe por el segmento vertical del omento menor, rodea al lóbulo caudado, pasa delante de la vena cava inferior y asciende hasta constituir la hoja inferior del ligamento triangular derecho- (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

Este ligamento es el verdadero elemento fijador del hígado, dado que se relaciona con la vena cava inferior, cuyas tributarias contribuyen aún más a su amarre. De esta forma, posee varias características que aportan al soporte, como la brevedad de las venas hepáticas, las prolongaciones de la cápsula fibrosa perivascular y adherencias al centro tendinoso del diafragma (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

#### - Omento menor

Denominado también omento gastrohepático, es la doble capa de peritoneo que se extiende desde el hígado a la curvatura menor del estómago - el ligamento gastrohepático- y la primera parte del duodeno -el ligamento hepatoduodenal-. En el hígado, se inserta en las superficies inferior y posterior en una porción transversal -en el hilio hepático- y una porción vertical -sobre los labios de la fisura del ligamento venoso, a la izquierda del lóbulo caudado y desde allí se separan sus hojas tapizando la cada visceral del hígado debajo y a la izquierda del ligamento coronario (Chiva & Magrina, 2018; Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

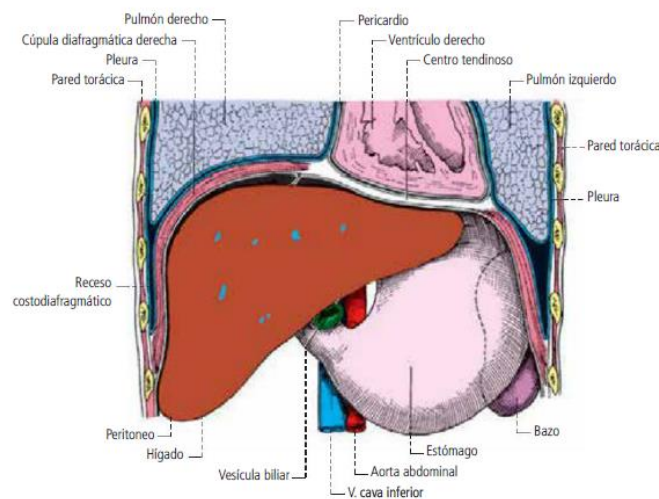
### **1.2.4 Relaciones anatómicas**

Al ser un órgano toracoabdominal, el hígado se encuentra en estrecha relación con diversos órganos y estructuras en esta cavidad. Inicialmente, se relaciona hacia superior y anterior con el diafragma, del que está separado, como vimos previamente, por el receso

subfrénico dividido en dos por el ligamento falciforme (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

A la derecha del ligamento falciforme, se relaciona a través del diafragma con la cavidad pleural derecha. A la izquierda del ligamento falciforme, una parte de su cara diafragmática se relaciona con la pared abdominal, el resto queda oculto tras la apófisis xifoides y el borde condrocostal izquierdo; así mismo, este borde se relaciona por medio del diafragma con el pericardio y la cavidad pleural izquierda, como se ve en la figura 1-6. (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014)

**Figura 1-6:** Relaciones diafragmáticas del hígado

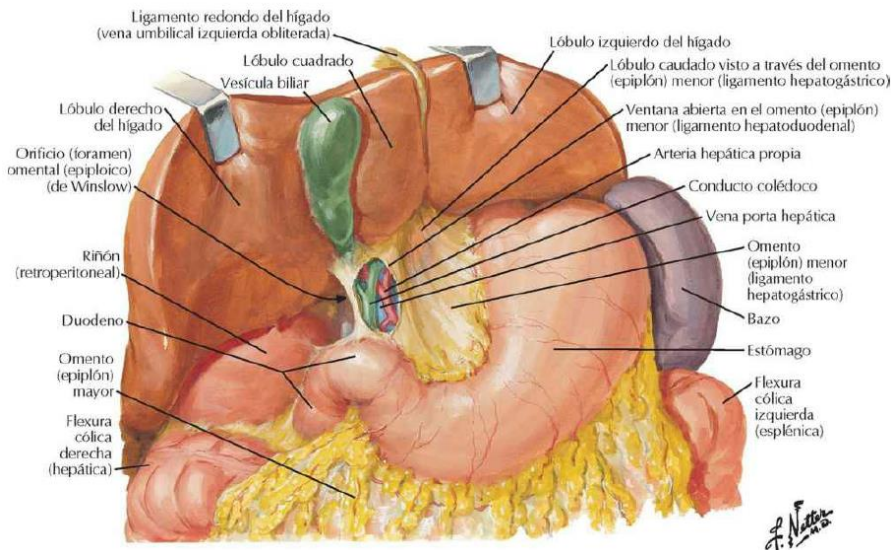


Tomado de: Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2019). 109 Hígado . In *Anatomía Humana* (5th ed., Vol. 2). Panamericana.

La porción posterior de esta cara diafragmática va a describir el área desnuda (hacia superior y a la derecha) delimitada por el ligamento coronario, como describimos previamente. En la parte media de este reparo se evidencia la Vena Cava Inferior situada en su surco y desembocan en ésta las venas hepáticas -que serán descritas posteriormente-, a la izquierda de la Vena Cava Inferior se describe el lóbulo caudado. Hacia la parte izquierda de esta porción, se relaciona con la aorta y la columna vertebral, y en relación con el lóbulo izquierdo se prolonga el ligamento triangular que oculta el esófago y el plexo vagal anterior (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

Para entender las relaciones viscerales, es necesario evidenciar que el pedículo hepático a través del cual elementos penetran el hígado se divide en dos raíces -derecha e izquierda- separadas por una línea que parte desde la fosa de la vesícula biliar que se dirige hacia posterior y termina a la derecha de la Cava Inferior. Ilustrando estas relaciones, la figura 1-7 (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

**Figura 1-7:** Relaciones viscerales del Hígado



Tomado de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

A la derecha se esta línea, el hígado se relaciona con el ángulo cólico derecho y el inicio del colon transverso, el duodeno, el riñón y la glándula suprarrenal derecha -siendo retroperitoneales relacionándose hacia posteromedial- (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

A la izquierda, sus relaciones se dividen en anterior y posterior bajo influencia del omento menor. Como se mencionó previamente, el estómago se relaciona con el lóbulo hepático izquierdo mediante el ligamento gastrohepático -denominado también la porción superior del omento menor- el cual se extiende desde la curvatura menor del estómago al lóbulo hepático descrito a nivel del ligamento venoso (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

En la porción anterior, el lóbulo cuadrado se encuentra en estrecho contacto con la raíz hepática y la porción superior del duodeno, pasa igualmente el colon transversal y a la izquierda del ligamento redondo, el lóbulo izquierdo se relaciona con la cara anterior del estómago. En la porción posterior, se encuentra el lóbulo caudado. (Latarjet & Ruiz Liard, 2019)

Es importante destacar, cómo el receso subhepático se extiende oblicuo en dirección supero-lateral izquierda apoyado sobre el mesocolon transversal y luego sobre el estómago, así forma la parte superior de la cavidad peritoneal que se comunica con la bolsa omental a través del foramen omental -también llamado hiato de Winslow- y se prolonga hacia una posición infero-lateral derecha (Pro, 2014).

El borde inferior del hígado separa las caras diafragmática y visceral, siendo un borde palpable hacia el epigastrio. Traza una línea oblicua que se dirige desde el extremo anterior de la décima costilla derecha hasta el extremo anterior de la sexta costilla izquierda (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

### **1.2.5 Vascularización**

El hígado recibe aproximadamente 25% del gasto cardiaco total, es decir unos 1.5 litros de sangre por minuto, más que cualquier otro órgano del cuerpo humano. Presenta una irrigación dual que se divide entre el aporte vascular determinado por la arteria hepática que corresponde a un 25-30% (30 mL/100 g) de su irrigación la cual es rica en oxígeno y la vena porta que es responsable del 70-75% (90 mL/100g) restante, siendo sangre rica en nutrientes. La sangre de ambas fuentes se mezcla en los sinusoides hepáticos donde sufre diversos cambios bioquímicos, en este punto de la totalidad de la sangre en el Hígado un 40% permanece en grandes vasos y un 60% se encuentra en los sinusoides hepáticos;

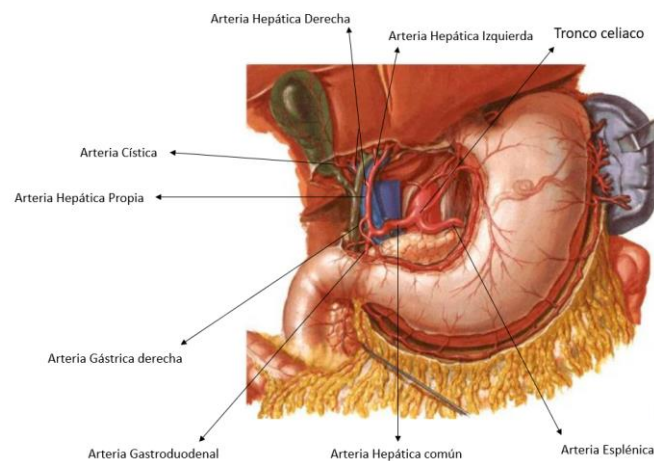
una vez sufre estos intercambios específicos, la sangre desoxigenada venosa retorna a la vena cava inferior vía venas hepáticas (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Mahadevan, 2020; Mathew & Venkatesh, 2018).

Como se ha mencionado, diversas estructuras hepáticas tienen una alta variabilidad, entre las que podemos destacar el aporte vascular. En este trabajo se describirá la disposición más usual.

#### - Irrigación Arterial

La arteria Hepática Común (AHC) se origina del tronco celiaco junto a las arterias gástrica izquierda y esplénica. Una vez sale del tronco celiaco, se divide en la Arteria Hepática propia (AHP) y la Arteria Gastroduodenal (AGD), como se ve en la figura 1-8 (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Mathew & Venkatesh, 2018).

**Figura 1-8:** Circulación Arterial Hepática (In situ)



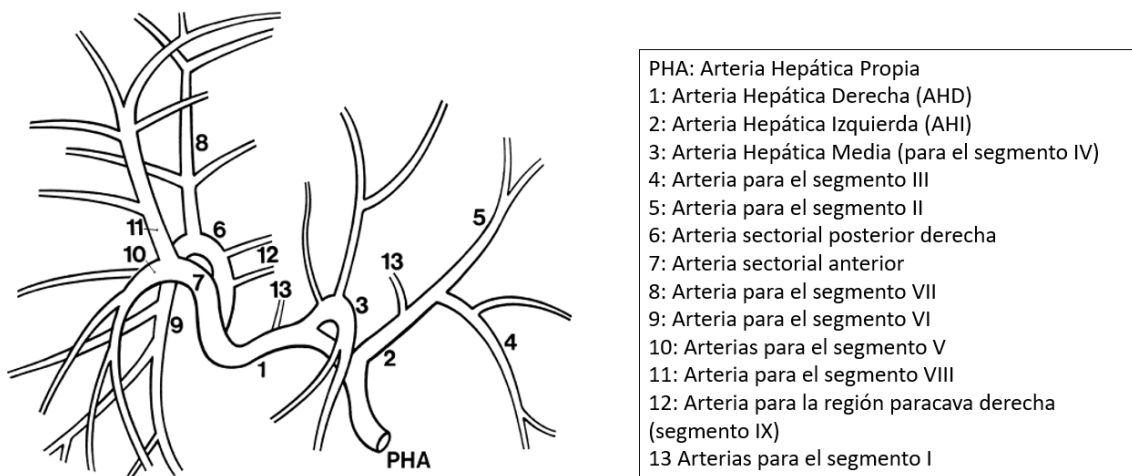
Adaptada de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

La AGD se direcciona hacia inferior para irrigar al píloro, el duodeno principal y dar algunas ramas para el páncreas (Abdel-Misih & Bloomston, 2010). La AHP atraviesa el hilio hepático por el aspecto medial del ligamento hepatoduodenal, dirigiéndose hacia superior y lateral dando origen a la Arteria Hepática Izquierda (AHI) y se continúa como Arteria Hepática Derecha (AHD). La AHD se divide en sus ramas anterior y posterior que irrigan las partes anterior y posterior del lóbulo hepático derecho, respectivamente. Por su parte la AHI se divide en ramas que irrigan los segmentos II, III y IV. Una particularidad es que el segmento IV recibe ramas de la AHD y la AHI (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Mathew & Venkatesh, 2018).

A su vez, la AHP presenta como ramas colaterales a la arteria gástrica derecha, pequeñas ramas para la vía biliar principal, la arteria cística -que en ocasiones se origina directamente de la Hepática derecha- y las arterias de la red perihepática que irrigan la cápsula fibrosa (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

Este sistema de irrigación provee la sangre oxigenada al tejido hepático en un sistema de alta presión entre 60-120 mmHg (Mathew & Venkatesh, 2018). La circulación Arterial hepática puede verse esquematizada en la Figura 1-9.

**Figura 1-9:** Esquema de la circulación arterial hepática desde una vista anterior



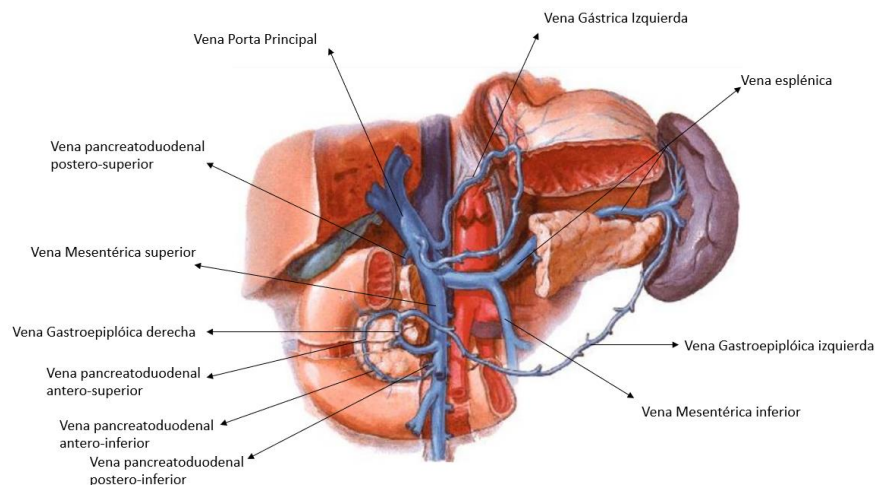
Tomado y adaptado de: Gadžijev, E. M., & Ravnik, D. (1996). *Hepatic Artery System. Atlas of Applied Internal Liver Anatomy*, 75–102. doi:10.1007/978-3-7091-6580-5\_4

### - Circulación Portal

La vena porta provee el volumen de sangre rica en nutrientes al tejido hepático, constituyendo un sistema de baja presión entre 5-8 mmHg (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Mathew & Venkatesh, 2018).

La vena porta principal (VPP) se forma por la confluencia de la Vena mesentérica superior (VMS) y la vena esplénica (VE) a nivel de la cara posterior del cuello del páncreas, también se pueden describir como sus tributarias la vena coronaria (gástrica izquierda), vena cística, gástrica derecha y vena pancreaticoduodenal. (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Mathew & Venkatesh, 2018). Se describen una serie de variaciones anatómicas, pocas en su origen, relacionadas sobre todo con la confluencia de la vena mesentérica inferior que drena en la vena esplénica en un 60% de los casos aproximadamente y en menor medida a la mesentérica superior. Su formación puede verse en la Figura 1-10 (Al-Awad et al., 2012).

**Figura 1-10:** Formación de la Vena Porta Principal



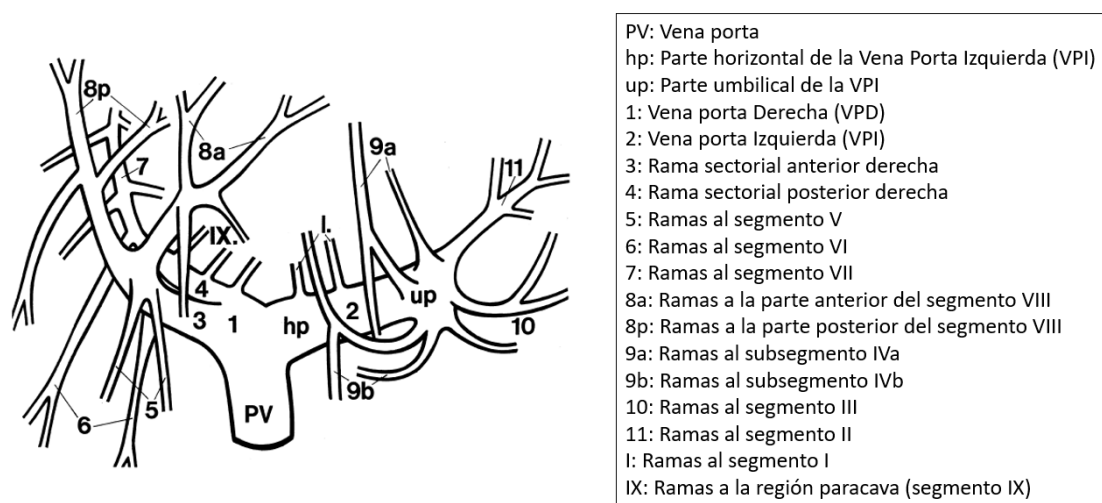
Adaptada de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

La VPP cursa en dirección supero-lateral derecha a través del hilio hepático donde se divide en una gran Vena Porta derecha (VPD) y una menor Vena Porta Izquierda (VPI). La VPD tiene un curso en el hilio entrando al lóbulo derecho donde se divide las Venas porta Anterior (VPAD) y Posterior (VPPD). La VPAD da ramas segmentarias para los segmentos V y VIII y a su vez, la VPPD da ramas para los segmentos VI y VII (Mathew & Venkatesh, 2018).

Por su parte, la VPI tiene un recorrido más largo en el hilio en dirección lateral izquierda, se pueden describir dos porciones, una inicial transversa y una umbilical a medida que se aproxima a la fisura umbilical. Una vez se localiza dentro del hígado, da ramas para los segmentos II y III y luego cursando hacia anterior da la irrigación al segmento IV (Mathew & Venkatesh, 2018).

Ramas de las VPD y VPI en el hilio, brindan aporte vascular al lóbulo caudado (representado por el segmento I). Esta distribución está presente en el 65% de la población (Mathew & Venkatesh, 2018). La distribución de las ramas de la VP es compleja, pero se puede resumir como se ve en la figura 1-11.

**Figura 1-11:** Esquema de las ramas de la Vena Porta desde una vista anterior



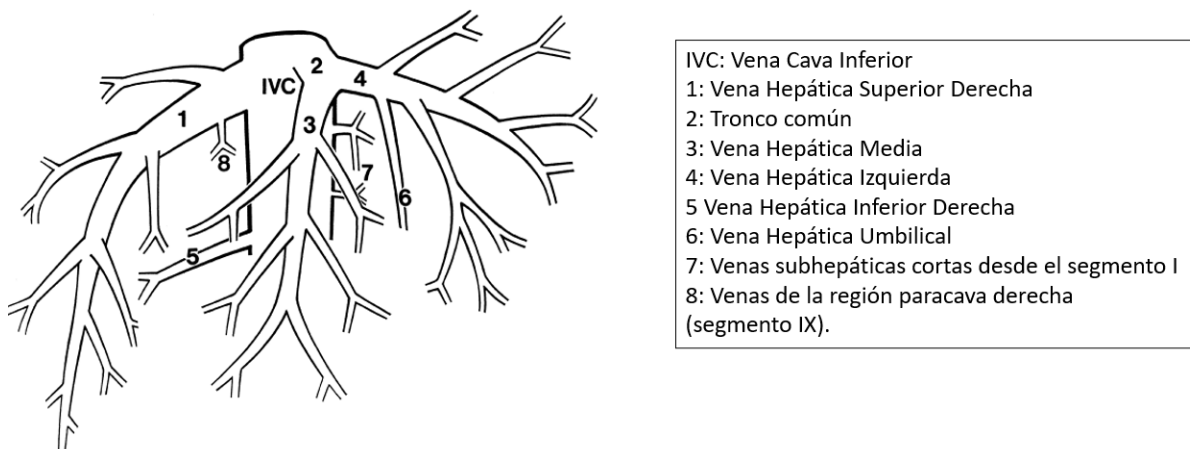
Tomado y adaptado de: Gadžijev, E. M., & Ravnik, D. (1996). *Portal Vein System. Atlas of Applied Internal Liver Anatomy*, 21–73. doi:10.1007/978-3-7091-6580-5\_3

- Drenaje venoso

El drenaje venoso hepático se da a través de las venas intrahepáticas que confluyen paulatinamente en tres venas hepáticas que drenan en la VCI en el aspecto superior del hígado. Estas tres venas hepáticas se denominan por su localización en Derecha (VHD), media -o central- (VHM) e Izquierda (VHI)(Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Mahadevan, 2020).

La VHD que se encuentra en la fisura portal derecha, drena los segmentos V a VII, la VHM que se encuentra en la fisura portal principal del hígado, drena los segmentos IV, V y VIII, y la VHI drena en dos raíces denominadas transversal posterior y antero posterior a los segmentos II y III, respectivamente. El lóbulo caudado drena directamente en la VCI a través de venas caudadas pequeñas. Esta distribución es evidente en el esquema de la figura 1-12. (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Mathew & Venkatesh, 2018).

**Figura 1-12:** Esquema del drenaje venoso hepático desde una visión anterior



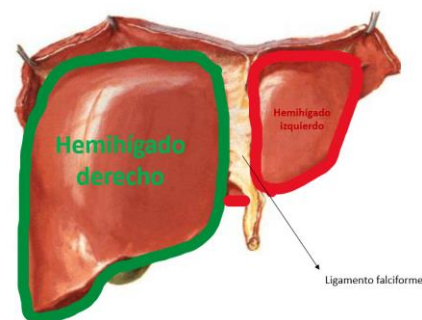
Tomado y adaptado de: Gadžijev, E. M., & Ravnik, D. (1996). *Hepatic Vein System. Atlas of Applied Internal Liver Anatomy*, 149–194. doi:10.1007/978-3-7091-6580-5\_6

## 1.2.6 Segmentación Hepática

El estudio anatómico del hígado ha tenido diversos paradigmas a lo largo del tiempo, pudiendo identificarse varios abordajes que permiten entender las características morfológicas del mismo, su organización funcional y la conjunción de ambas.

La primera división del hígado, podría decirse que fue la división anatómica proveída por el ligamento falciforme que divide dos lóbulos -derecho e izquierdo-, lo que simplifica la comprensión del órgano y sus accidentes anatómicos, pero deja de lado la distribución morfofuncional de las estructuras dentro del parénquima y su función, como se ve en la figura 1-13 (Juza & Pauli, 2014).

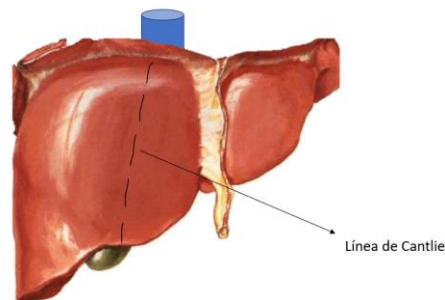
**Figura 1-13:** División anatómica



Adaptada de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

Más adelante, Sir James Cantlie en 1897, al describir en una autopsia un espécimen con hipotrofia del lóbulo derecho, identificó una línea de atrofia que se encontraba en el aspecto lateral del ligamento falciforme y que se continuaba desde el fondo de la vesícula biliar a la salida de la VCI en el aspecto superior hepático; se denominó la línea de Cantlie y sirvió para entender la “verdadera división anatómica” de los hemihígados, apoyándose también en la distribución de las venas portales derecha e izquierda, como se ve en la figura 1-14 (Juza & Pauli, 2014).

**Figura 1-14:** Esquematación de la Línea de Cantlie



Adaptada de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

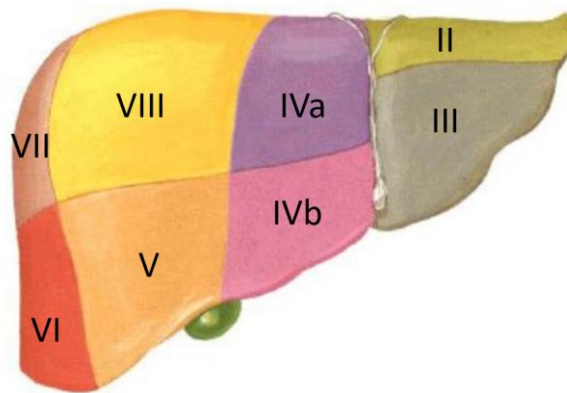
Los dos hemihígados -los lóbulos hepáticos-, no son iguales en tamaño ni volumen. Se ha identificado que el lóbulo derecho es más grande que el contralateral y corresponde al 55-60% de la masa total del hígado. Cada lóbulo recibe una rama correspondiente de la AHP y de la VPP (Mahadevan, 2020).

Couinaud hacia 1957, propuso una segmentación hepática basada en la independencia de la irrigación, drenaje vascular y drenaje biliar, lo que permitió abordajes quirúrgicos en cuanto a la resección de zonas específicas del tejido hepático sin lesionar otros segmentos no afectados. Esta segmentación ha sufrido múltiples cambios en las últimas dos décadas, en las que el hígado ha sido dividido en lóbulos, sectores y segmentos en orden descendente de tamaños (Juza & Pauli, 2014).

La Asociación Internacional Hepato-Pancreato-Biliar (IHPBA, por sus siglas en inglés) en un congreso en Brisbane en el 2000, propuso una terminología unificada que se utiliza

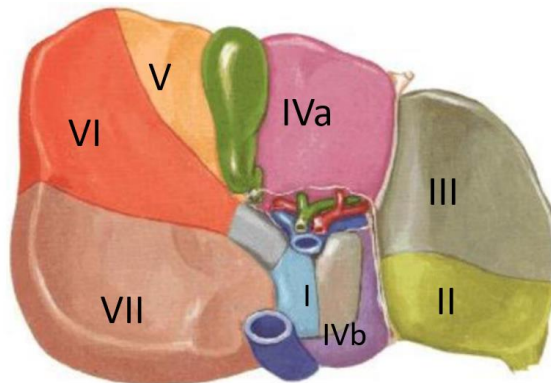
ampliamente en el mundo. De este modo, cada hemihígado es dividido en dos sectores. Los dos sectores del hemihígado derecho se denominan derecho anterior y derecho posterior, ambos divididos por un plano interseccional. Por su parte, las dos secciones del hemihígado izquierdo se denominan medial izquierda y lateral izquierda, también divididas por su propio plano interseccional. Cada sección se divide en segmentos que se nombran con número arábigos reemplazando los clásicos romanos como se ve en las figuras 1-15 y 1-16 (Mahadevan, 2020).

**Figura 1-15:** Segmentación Hepática (Vista Anterior)



Adaptado de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

**Figura 1-16:** Segmentación Hepática (Vista Inferior)



Adaptado de: Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.

Para efectos prácticos, se utilizará la segmentación anatómico-funcional clásica que modifica los hallazgos de Couinaud y que se describe así:

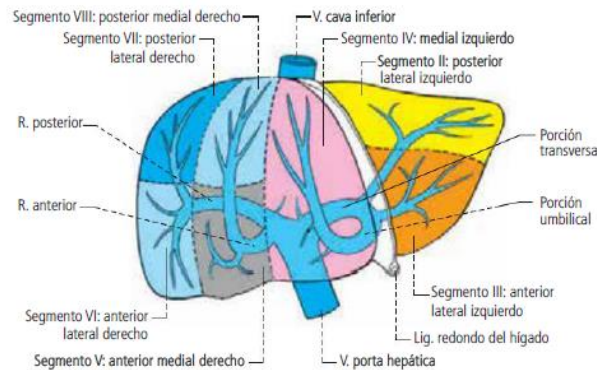
A partir de la división de la VPP se distingue un hígado derecho y un hígado izquierdo que se separan por la fisura portal principal -donde discurre la línea de Cantlie. El hígado izquierdo excede los límites del denominado lóbulo izquierdo dado que comprende el lóbulo cuadrado y a una parte del lecho vesicular. El lóbulo caudado se encuentra aparte cabalgando sobre las dos ramas de la VPP, constituyendo el segmento I y a partir de éste se numeran el resto de los segmentos (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

El hemihígado izquierdo comprende una división lateral izquierda con los segmentos II (que corresponde a la Vena Porta Lateral Izquierda) y el segmento III (la rama izquierda del denominado receso de Rex, es decir el punto de finalización de la Vena Porta Medial Izquierda), también posee una división medial izquierda que está conformada por el segmento IV -El lóbulo cuadrado y a la mitad izquierda del lecho vascular (la rama contralateral del receso de Rex- (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

La porción posterior hepática corresponde al lóbulo caudado (Latarjet & Ruiz Liard, 2019).

La porción hepática derecha, comprende la división medial que corresponde a la Vena paramediana derecha con el segmento V (Anterior medial) y el segmento VIII (Postero-medial) y una división lateral derecha que corresponde a la vena lateral derecha, conformada por el segmento VI (Antero-lateral) y segmento VII (postero-lateral) (Latarjet & Ruiz Liard, 2019). La segmentación hepática en asociación con la vena porta se ve esquematizada en la figura 1-17.

**Figura 1-17:** Segmentos hepáticos en relación a vena porta



Tomado de: Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2019). 109 Hígado . In *Anatomía Humana* (5th ed., Vol. 2). Panamericana.

### 1.2.7 Drenaje Linfático

Se describen 2 redes de canales linfáticos: un plexo linfático superficial que se encuentra en estrecha relación con la superficie hepática dentro de la cápsula de Glisson y una red interna de linfáticos en el parénquima (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Mahadevan, 2020).

La mayoría de los linfáticos superficiales de la zona posterior hepática convergen en el área desnuda donde acompañan a la VCI drenando a los nódulos linfáticos mediastinales posteriores que drenan a su vez en el conducto torácico. Los linfáticos de la zona posterior del lóbulo izquierdo drenan en los nódulos gástricos izquierdos que reposan sobre la curvatura menor. Los linfáticos superficiales de la zona anterior drenan en los nódulos hepáticos que se sitúan en la porta hepática a nivel del hilio y drenan en los nódulos celiacos localizados en el origen del tronco celiaco (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Mahadevan, 2020).

Los linfáticos del sistema profundo forman dos troncos, uno ascendente y otro descendente. El ascendente acompaña las venas hepáticas y la VCI para drenar en los nódulos linfáticos mediastinales; el descendente pasa a través de la porta hepática y el hilio para llegar a los nódulos hepáticos, siguiendo el curso ya descrito (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Mahadevan, 2020).

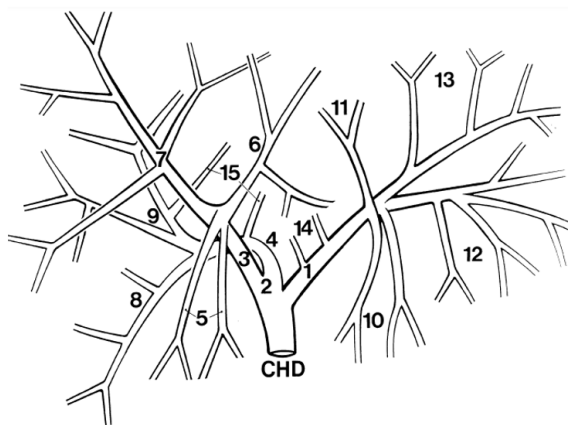
### 1.2.8 El Árbol Biliar

En su porción intrahepática, se conforma por múltiples conductos que se encargan del transporte de la bilis desde el hígado al duodeno, y su distribución típicamente sigue el sistema venoso portal. De este modo, el conducto hepático derecho se forma desde un conducto sectorial anterior, desde los segmentos V y VIII, y un conducto sectorial posterior desde los segmentos VI y VII (Abdel-Misih & Bloomston, 2010).

El conducto izquierdo es menos variable que el previo y circula paralelo a la VPI con un curso extrahepático mayor. Los conductos izquierdo y derecho se unen cerca del hilio para formar el Conducto Hepático Común (CBHC), que discurre hacia inferior y se une al conducto cístico (CC) para formar el Conducto Biliar Común (CBC) (Abdel-Misih & Bloomston, 2010).

El drenaje biliar del lóbulo caudado es variable, encontrando en un 70-80% de los casos un drenaje mixto entre los conductos hepático izquierdo y derecho, un 15% de los casos describe un drenaje único mediante el conducto izquierdo, y el porcentaje restante a través del conducto hepático derecho solamente (Abdel-Misih & Bloomston, 2010). En la figura 1-18 se esquematiza la distribución del árbol biliar intrahepático.

**Figura 1-18:** Vías biliares intrahepáticas desde una vista anterior



- CHD – Conducto Hepático Común  
 1: Conducto Hepático Izquierdo  
 2: Conducto Hepático Derecho  
 3: Conducto sectorial anterior derecho  
 4: Conducto sectorial posterior derecho  
 5: Conductos para el segmento V  
 6: Conductos para la parte anterior del segmento VIII  
 7: Conductos para la parte posterior del segmento VIII  
 8: Conductos para el segmento VI  
 9: Conductos para el segmento VII  
 10: Conductos para el subsegmento IVb  
 11: Conductos para el subsegmento IVa  
 12: Conductos para el segmento III  
 13: Conductos para el segmento II  
 14: Conductos para el segmento I  
 15: Conductos desde la región paracava derecha (segmento IX)

Tomado y adaptado de: Gadžijev, E. M., & Ravnik, D. (1996). *Biliary System. Atlas of Applied Internal Liver Anatomy*, 103–147. doi:10.1007/978-3-7091-6580-5\_5

### 1.2.9 Inervación

Formada por los ramos hepáticos del tronco vagal anterior y de la porción celíaca del plexo celíaco. En su mayoría su inervación es mixta, salvo los ramos hepáticos del tronco vagal anterior. Se distribuyen en dos plexos (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

El plexo anterior forma una red alrededor de la arteria hepática común, una vez alcanza el codo de esta, se continúa con la AHP y forma troncos nerviosos que siguen a las vías biliares, entrando al hígado por el porta hepático para distribuirse sobre el lóbulo izquierdo y el lóbulo caudado (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

El plexo posterior procede de la parte derecha del plexo celiaco, sigue la VPP y contornea su borde derecho para situarse tras la vía biliar principal, formando el nervio posterior del colédoco comunicado con el plexo anterior; los ramos hepáticos van al hígado a través del hilio hepático y van al hígado derecho y al lóbulo cuadrado (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

Los ramos hepáticos que provienen del tronco vagal anterior, originados desde el cardias, y se dirigen horizontalmente a la derecha llegando por el omento menor al porta hepático, en esta porción se comunican con el plexo anterior (Latarjet & Ruiz Liard, 2019; Pro, 2014).

## 1.3 Histología del hígado normal

El hígado posee un papel crucial en gran cantidad de procesos fisiológicos que incluyen el metabolismo de macronutrientes, regulación del volumen sanguíneo, soporte al sistema inmunológico, control endocrino de las vías de señalización de crecimiento, homeostasis de carbohidratos, lípidos y colesterol, el procesamiento de componentes xenobióticos y síntesis de proteínas, entre otros (Pawlina & Ross, 2015; Trefts et al., 2017).

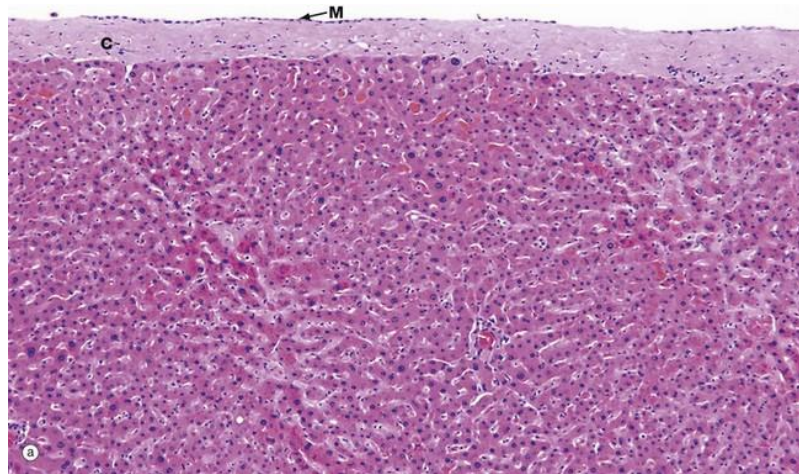
Para comprender la microestructura y las funciones del hígado, se iniciará desde el aspecto más superficial, posteriormente se entenderá la organización estructural y los tipos celulares que lo componen, así como su papel en la homeostasis general del organismo.

### 1.3.1 Organización estructural

- Estroma: La cápsula fibrosa de Glisson

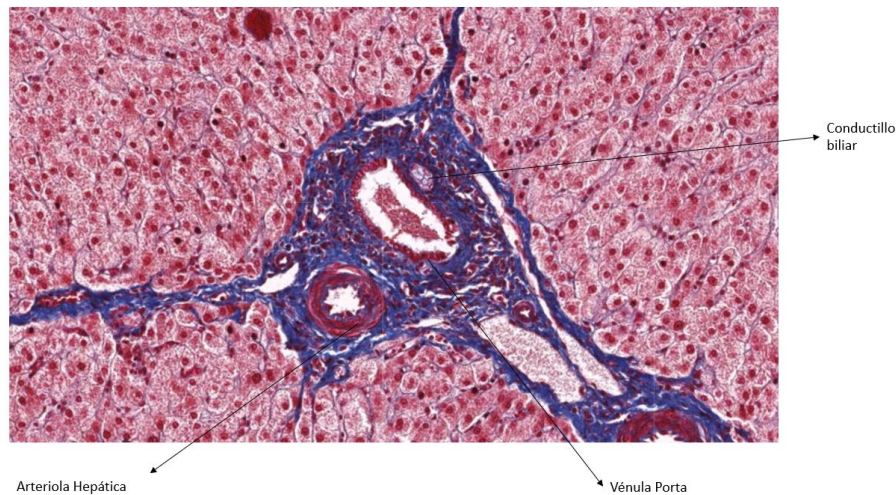
El hígado está envuelto casi en su totalidad por el peritoneo, compuesto por un mesotelio (epitelio plano simple), bajo el cual existe la cápsula de Glisson, la cual es una capa de tejido conectivo denso e irregular que puede ser clasificada como fascia visceral, como se ve en la figura 1-19. Rodea al hígado y se une débilmente a toda su superficie salvo en una indentación en la zona del hilio hepático denominada porta hepática, donde envía tabiques de tejido conectivo y se continúa en los espacios intersticiales y con la matriz que rodea las estructuras de la triada portal, formando vías de distribución para los vasos sanguíneos, los conductos biliares y los vasos linfáticos, estructura visible en la figura 1-20 (Gartner, 2021; Llewellyn et al., 2023b; Pawlina & Ross, 2015).

**Figura 1-19:** Cápsula de Glisson (C), cubierta por células mesoteliales (M). Tinción de Hematoxilina y Eosina.



Tomada de: Basicmedical Key. (2016, August 22). *Basicmedical Key*. Liver and Pancreas. <https://basicmedicalkey.com/liver-and-pancreas/>

**Figura 1-20:** Triada portal rodeada por tejido conectivo. Tinción de Azán

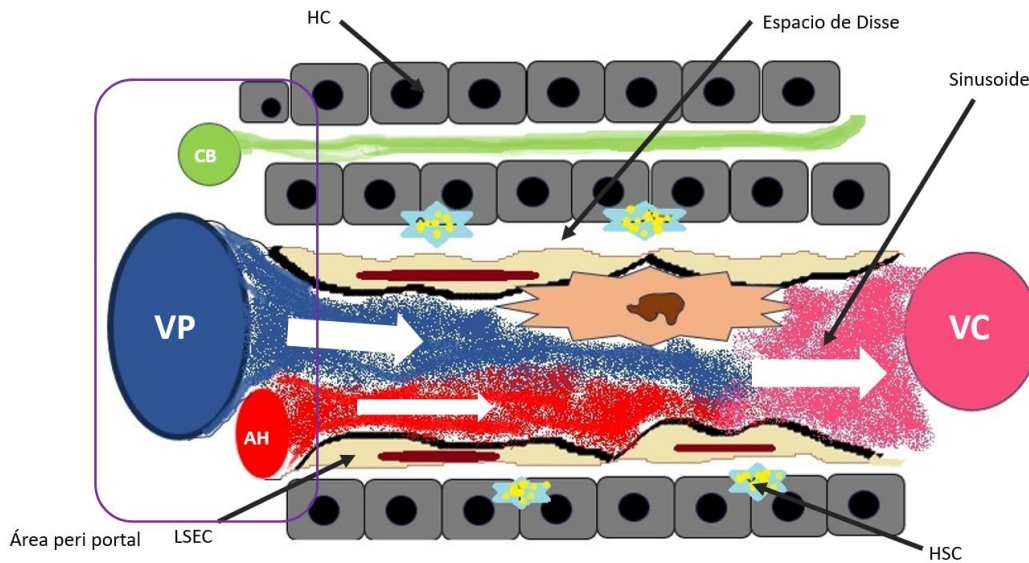


Tomado y adaptado de: Medical School University of California San Francisco, CA. (2023). Liver (Azan). Histology Guide. <https://histologyguide.com/slideview/UCSF-278-liver/15-slide-1.html>

Llama la atención que la estructura hepática está conformada en su mayoría por grupos celulares circunscritos en cordones, conformando su parénquima. Estos cordones bien organizados de hepatocitos están separados entre sí por los capilares sinusoidales que conforman el conducto vascular, y entre ambas estructuras se encuentran los espacios perisinusoidales -denominados también espacios de Disse-. Esta estrecha relación entre las células y los distintos compartimientos permite una distribución de nutrientes hacia las

células del parénquima hepático y desde estas, una vez hayan cumplido sus funciones metabólicas específicas. La distribución del parénquima puede verse de forma esquemática en la Figura 1-21 (Gartner, 2021; Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015).

**Figura 1-21:** Representación esquemática del parénquima hepático.



VP: Vénula porta, AH: Arteriola Hepática, CB: Canaliculo biliar, HC: Hepatocito, HSC: Célula estrellada hepática, LSEC: Célula del endotelio sinusoidal hepático, VC: Vénula central.

Fuente: El autor.

#### - Los lobulillos hepáticos

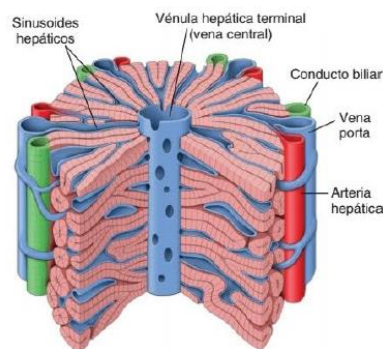
Como se mencionó previamente, los hepatocitos se agrupan formando cordones a modo de trabéculas de una longitud aproximada de 15-25 células con una o dos células de grosor que se dirigen desde la vena central hasta los espacios portales donde se encuentra la triada portal, estos cordones se separan por los sinusoides hepáticos (Gartner, 2021; Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015).

Las estructuras que discurren por el espacio portal en la triada portal son las ramas delgadas de la arteria hepática, ramas relativamente grandes de la vena porta, conductos biliares interlobulillares y los linfáticos (Gartner, 2021).

Entender la microanatomía hepática ha sido objeto de múltiples momentos en la historia que han significado el desarrollo de modelos estructurales y funcionales. De este modo, hay tres formas de describir la microestructura del hígado en términos de unidades funcionales (Lau et al., 2021).

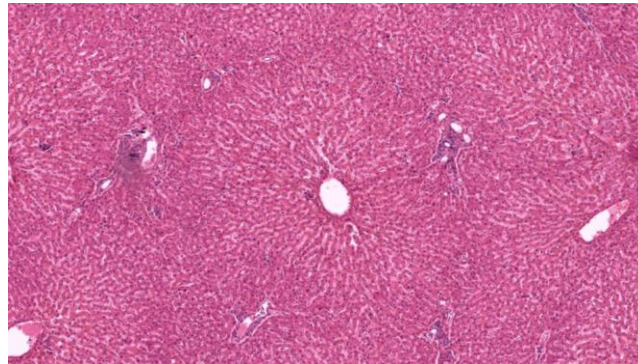
En 1833 Kiernan describió la anatomía microscópica de los lóbulos hepáticos -los lobulillos clásicos- retratando una figura poligonal que contiene una vénula central en el medio donde desembocan los sinusoides y los espacios portales en sus vértices, que consisten en tejido conjuntivo laxo del estroma que se continua con la cápsula de Glisson, en este espacio se contienen las triadas portales. El espacio portal está bordeado por los hepatocitos más periféricos del lobulillo -la placa limitante-, entre el tejido conectivo y los hepatocitos se puede identificar el espacio periportal (denominado también espacio de Mall) donde aparentemente se origina la linfa hepática, su distribución esquemática se puede ver en la figura 1-22 y su representación histológica en la figura 1-23. Cada lobulillo mide alrededor de 2 x 0.7 mm. Reconocer los límites de esta estructura es relativamente sencillo en algunos mamíferos, como los cerdos, dada la presencia de septos fibrosos delineando la periferia de cada lobulillo, cosa que no sucede en los humanos (Kierszenbaum & Tres, 2016; Lau et al., 2021; Pawlina & Ross, 2015).

**Figura 1-22:** Lobulillo hepático clásico



Tomado de: Pawlina, W., & Ross, M. H. (2015). 18 SISTEMA DIGESTIVO III: HÍGADO, VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS. In *Ross Histología texto y Atlas* (8th ed., pp. 666–680). Wolters Kluwer.

**Figura 1-23:** Lobulillo hepático clásico. Hematoxilina y eosina

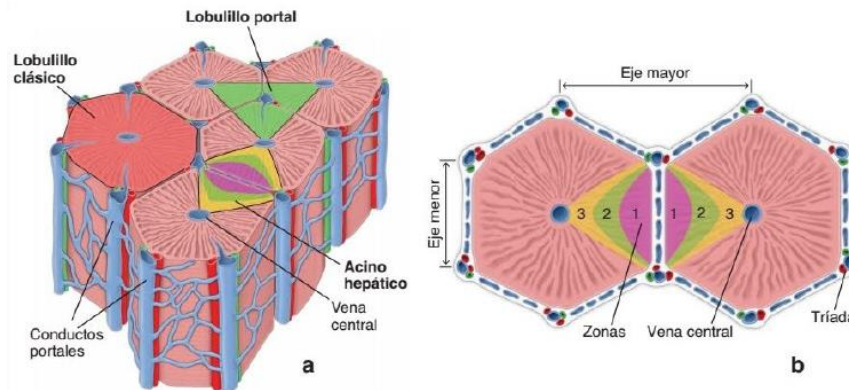


Tomado de: Medical School University of Minnesota Minneapolis, MN. (2023). Liver. Histology Guide. <https://histologyguide.com/slideview/MH-126b-liver/15-slide-1.html>

Otro modelo de entender la organización funcional es el propuesto sobre los lobulillos portales. Esta división brinda especial atención e importancia a la función exocrina del hígado -la secreción de bilis-. De este modo, el eje morfológico del lobulillo portal es el conducto biliar interlobulillar de la triada portal del lobulillo clásico, sus bordes externos son líneas imaginarias trazadas entre las tres venas centrales que se encuentran más cercanas a la triada portal, definiéndose un bloque triangular (Pawlina & Ross, 2015).

Rappaport hacia 1957, enuncia el modelo del acino hepático, el cual indica que el hígado esta subdividido en unidades basadas en la circulación portal terminal. De este modo, se pueden identificar 3 zonas diferentes. La zona 1, es aquella que se encuentra cercana a los tractos portales, zona 3 cercanas a las vénulas centrales y la zona 2 localizada entre las regiones previamente descritas. Esta división no describe límites claros entre cada una de las zonas, sin embargo, podría pensarse que tiene forma romboidal, identificando su eje menor definido por las ramas terminales de la triada portal y su eje mayor es una línea trazada entre las dos venas centrales más cercanas al eje menor. Este modelo aporta de forma importante a la comprensión de patrones zonales de expresión de productos celulares, metabolismo celular y susceptibilidad a varios procesos patológicos (Gartner, 2021; Lau et al., 2021; Pawlina & Ross, 2015). La representación esquemática de cada uno de estos modelos puede observarse en la figura 1-24.

**Figura 1-24:** Representación esquemática de los modelos de organización del parénquima hepático.



Tomado de: Pawlina, W., & Ross, M. H. (2015). 18 SISTEMA DIGESTIVO III: HÍGADO, VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS. In *Ross Histología texto y Atlas* (8th ed., pp. 666–680). Wolters Kluwer.

## 1.3.2 Componentes celulares

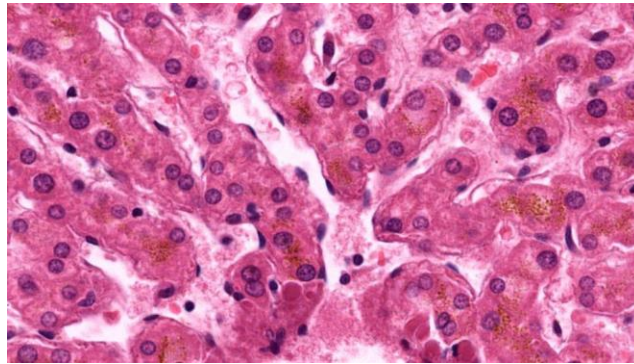
### 1.3.2.1 Los hepatocitos

Los hepatocitos son células poligonales de gran tamaño que miden entre 20 y 30  $\mu\text{m}$  por lado -teniendo de 5 a 12 lados en promedio- y conforman aproximadamente el 80% de la población celular del hígado y poseen funciones exocrinas y endocrinas (Gartner, 2021; Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015).

El núcleo de los hepatocitos es de gran tamaño, de forma esferoidea, localizada hacia el centro de la célula, algunas pueden ser binucleadas y se caracterizan por la heterocromatina que aparece en granos dispersos en el nucleoplasma definida como una envoltura nuclear, se identifican a su vez dos o más nucleolos bien desarrollados (Gartner, 2021; Pawlina & Ross, 2015).

Los hepatocitos tienen gran polaridad y se encuentran juntas, formando cordones anastomosados de una célula de grosor -en su mayoría-. Estos cordones de hepatocitos se organizan en los lóbulos hexagonales que fueron descritos previamente, construidos alrededor de una vénula central para facilitar el drenaje de la sangre tras sufrir modificaciones específicas, como se ve en la figura 1-25 (Gartner, 2021; Kierszenbaum & Tres, 2016).

**Figura 1-25:** Hepatocitos. Hematoxilina y eosina



Tomado de: Medical School University of Minnesota Minneapolis, MN. (2023). Liver. Histology Guide. <https://histologyguide.com/slideview/MH-126b-liver/15-slide-1.html>

Los hepatocitos poseen dominios de membrana específicos. Un dominio apical (canalículo) y otro basolateral (sinusoidal), cada uno con características meta estructurales compuestas por proteínas canales y receptores (Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015; Schulze et al., 2019).

El dominio basolateral contiene abundantes microvellosidades y está en contacto con el espacio de Disse. En este dominio, tiene múltiples receptores Tirosin Quinasa como el receptor EGF, receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) y receptor de transferrina (TfR), así como transportadores de ácidos biliares. Este dominio participa en la absorción de sustancias desde la sangre y la secreción de proteínas plasmáticas como la albúmina, fibrinógeno, protrombina y factores de coagulación (Kierszenbaum & Tres, 2016; Schulze et al., 2019).

En el dominio apical delimita en canalículo biliar que se puede identificar como una depresión rodeada por microvellosidades y están sellados por uniones ocluyentes para

prevenir la salida de bilis; teniendo en cuenta esto, se pueden encontrar transportadores de unión de ATP (ABC) y transportadores de secreción de ácidos biliares (Kierszenbaum & Tres, 2016; Schulze et al., 2019).

El citoplasma de los hepatocitos es acidófilo. Dentro de sus componentes se pueden identificar el Retículo Endoplasmático Rugoso (RER) -el cual se involucra en la síntesis de proteínas plasmáticas-, Retículo Endoplasmático Liso (REL) - asociado con la síntesis de glucógeno, lípidos y mecanismos de detoxificación- y ribosomas libres, mitocondrias abundantes -aproximadamente de 800 a 1000 por célula-, múltiples aparatos de Golgi - encargados entre otras funciones de la glucosilación de proteínas secretoras y clasificación de enzimas lisosomales-, lisosomas -que degradan las glicoproteínas plasmáticas antiguas en el dominio basolateral al captarlas mediante el receptor de asialoglicoproteína, así mismo almacenan hierro que puede encontrarse como ferritina soluble y hemosiderina insoluble-, peroxisomas, depósitos de glucógeno y gotitas lipídicas (Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015).

El hepatocito posee un citoesqueleto de microtúbulos que presenta una distribución particular dado su patrón de polaridad. Tiene múltiples pares de centriolos que llevan a la existencia de múltiples centros de organización de microtúbulos que se encuentran cerca de cada dominio canaliculo y se propagan con sus extremos positivos orientados hacia los dominios basolaterales (Schulze et al., 2019).

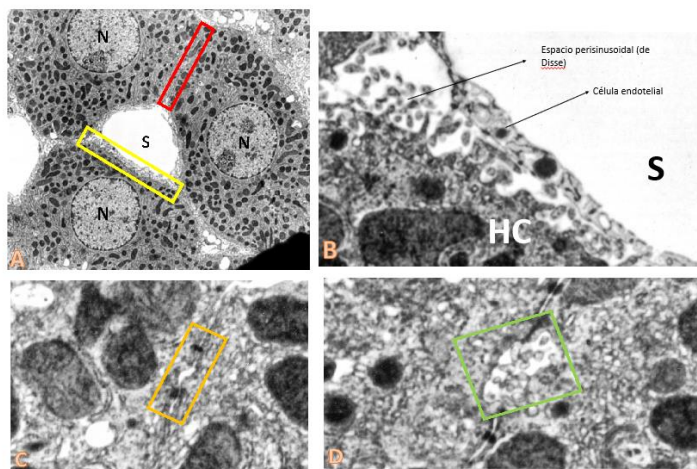
También en la proximidad de los centros de organización se encuentran múltiples aparatos de Golgi que sugieren que las proteínas empaquetadas usan el sistema de transporte de los microtúbulos a través de las quinesinas para salir finalmente a la circulación, por otro lado, los ligandos endocitados desde el dominio sinusoidal, usan los extremos negativos para llegar al interior celular y la membrana apical (Schulze et al., 2019).

Se evidencia también una red gruesa de actina que rodea los dominios canaliculares que proveen andamiaje para la miosina Vb y una miosina II, implicada en la contracción canicular para mover la bilis hacia el árbol biliar. La organización de estas redes de citoesqueleto es clave para apoyar los procesos de secreción, endocitosis y transcitosis (Schulze et al., 2019).

Los peroxisomas son organelos rodeados por una membrana con alto contenido de oxidasas y catalasas útiles para la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la producción y ruptura de peróxido de hidrógeno que se degrada en Oxígeno y Agua, dentro de los hepatocitos (Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015).

Los peroxisomas derivan de peroxisomas preexistentes que salen del RE o se forman por la unión de otros peroxisomas en el citoplasma. Los hepatocitos pueden tener entre 200 y 300 peroxisomas, siendo relativamente grandes con un diámetro de 0.2-1.0  $\mu\text{m}$  (Kierszenbaum & Tres, 2016; Pawlina & Ross, 2015). Parte de las características mencionadas, se puede evidenciar mediante microfotografías electrónicas, como la que se muestra en la figura 1-26.

**Figura 1-26:** Microfotografía electrónica de transmisión de unos hepatocitos



- (A) S: Espacio sinusoidal, N: Núcleo, Recuadro rojo: dominio basolateral, Recuadro amarillo: Dominio sinusoidal. (B) HC: Hepatocito, S: Espacio sinusoidal. (C) Recuadro naranja: complejos de unión en el dominio basolateral. (D) Recuadro verde: Canalículo biliar.

Tomada y adaptada de: Hubbard, M. D. & Department of Cell Biology John Hopkins School of Medicine Baltimore, MD. (2023). EM 240 Hepatocytes. Histology Guide. <https://histologyguide.com/EM-view/EM-240-hepatocytes/15-photo-1.html>

#### - Las funciones del hepatocito

Metabolismo de xenobióticos: El citocromo P450 son oxidasas terminales que provienen de la superfamilia de las hemoportinas, la cual tiene aproximadamente 154 genes

presentes en organismos procariotas y algunos eucariotas. Esta estructura es la responsable de catalizar reacciones de hidroxilación, de alquilación, oxigenación y reducción (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Los xenobióticos a los que estamos expuestos sufren un proceso denominado biotransformación como en el caso de moléculas lipofílicas que requieren convertirse en más hidrofílicas para su secreción en la que se identifican dos fases (Fase 1 funcionalización y Fase 2 conjugación) (Dutta et al., 2021).

Las reacciones de la fase I se caracterizan por presentar procesos de oxidación, reducción e hidrólisis. Las reacciones fase II toma los metabolitos de la fase previa se conjugan con otras sustancias para solubilizar los sustratos -Glucorónido, acetilación, metilación, sulfato y glicina- (Dutta et al., 2021).

Producción y secreción proteica y de ácidos biliares: La presencia de un gran número de RE y aparatos de Golgi, permiten correlacionar estructuralmente las funciones de síntesis y secreción de sustancias. Esta función inicia en la síntesis ribosomal y transporte de polipéptidos a través del traslocón Sec61 al lumen del RE para luego pasar por transporte de vesículas al aparato de Golgi. Allí, durante este proceso ocurre el doblamiento apoyado en las chaperonas y ocurre la glucosilación. Las proteínas se empaquetan en vesículas de secreción en el aparato de Golgi y por exocitosis llegan a la membrana basolateral (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Las principales proteínas secretadas desde el hígado son el fibrinógeno, transferrina, factores de coagulación y por su puesto la albúmina, siendo producida a una tasa de  $1.5 \times 10^7$  moléculas por minuto, que equivale a  $>10$  g por día (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

La bilis es una sustancia compleja compuesta de colesterol, fosfolípidos -principalmente fosfatidilcolina-, electrolitos, bilirrubina conjugada y ácidos biliares. Las sales biliares que se sintetizan principalmente en el hígado de los mamíferos son el ácido cólico, la sal biliar trihidroxilada y ácido quenodeoxicólico, cada una conjugada en un segmento de cadena con taurina o glicina, convirtiéndolos en ácidos fuertes que limitan su absorción pasiva a medida que discurren por el árbol biliar (Boyer, 2013; Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

---

La bilis se forma por filtración en respuesta a gradientes osmóticos creados por el transporte de solutos osmóticamente activos a la luz del canaliculo biliar. El agua y los solutos pequeños entran al espacio biliar por transporte de solutos que requiere ATP, sin verse afectado por la presión hidrostática de los sinusoides hepáticos (Boyer, 2013).

Los hepatocitos poseen una serie de proteínas transportadoras y enzimas que apoyan el proceso de producción y transporte de bilis, las cuales se dividen en cuatro, y actúan en fases distintas (Boyer, 2013).

La fase 0 consiste en mecanismos de captación que se localizan en la membrana basolateral del hepatocito, determinando la entrada de solutos orgánicos, en este grupo podemos encontrar el cotransportador sodio-taurocolato (NTCP) -que se encuentra en la superficie basolateral, contactando directamente con la sangre portal de los sinusoides hepáticos representando el principal mecanismo de captación y retiro de ácidos biliares no conjugados-, transportador de cationes orgánicos 1 (OCT-1), Transportados de aniones orgánicos 1 (OAT-2) y los polipéptidos de transporte de aniones orgánicos (OATPs) (Boyer, 2013).

La fase I, como vimos previamente tiene que ver con funciones realizadas por el Citocromo P450. La fase II consiste en conjugación enzimática para permitir que sus sustratos interactúen con otros transportadores. En la fase III, se encuentran transportadores que exportan bombas que funcionan para secretar los solutos desde los hepatocitos a la bilis o de vuelta a la circulación sistémica, se pueden encontrar transportadores como la bomba de secreción de sales biliares (BSEP), proteína de resistencia del cáncer de seno (BCRP) y varias proteínas asociadas a multidrogo resistencia -de la 1 a la 6, exceptuando la 5- que se enmarcan en el grupo de transportadores dependientes de ATP (ABC). (Boyer, 2013)

El transporte de agua para la formación de bilis es crucial, llevándose a cabo por las acuaporinas 0 y 8 (AQP0 y AQP8) que se encuentran en la superficie canalicular y subapical formando vesículas que transportan agua a la bilis, secundario a estimulación hormonal (Schulze et al., 2019).

A medida que la bilis viaja a través de los ductos biliares y sufre modificaciones como alcalinización y dilución por los colangiocitos. Todo el proceso resulta en la excreción de 800 mL de bilis cada día (Boyer, 2013; Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Filtración de sangre: Mediante la realización de endocitosis -sea a través de caveolas, el mecanismo de endocitosis por fase de fluidos o la endocitosis mediada por receptores-, los hepatocitos internalizan los materiales presentes en la matriz extracelular (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

En el mecanismo de endocitosis mediada por receptores (RME), la membrana plasmática del dominio basolateral se une con ligandos extracelulares presentes en el plasma seguidos por la incorporación de hendiduras cubiertas de clatrina. Una vez entran en contacto con el receptor celular, el ligando y la proteína transportadora son llevados a un destino dentro de la célula y sus componentes pueden ser reciclados o degradados por acción de los lisosomas y endosomas. El proceso de formación de vesículas endocíticas, su transporte -a través de interacciones entre actina y miosina- y la fusión de membrana están controlados por Rab GTPasas (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Los hepatocitos poseen una capacidad enorme de RME, secundario a la superficie especializada en este proceso que poseen los hepatocitos, siendo de un 2% en el que se encuentran las hendiduras tapizadas de clatrina, ocupando una superficie total de 15 m<sup>2</sup> aproximadamente que se desdobra y se reacomoda en cuestión de minutos (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Regulación de insulina y glucosa sistémica: Después de una comida, las células  $\beta$ -pancreáticas se activa de forma pulsátil, secretando insulina. La insulina se une con sus receptores, inicia la utilización de la glucosa dietaria, así como su almacenamiento en el tejido adiposo, los músculos y el hígado (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Los hepatocitos almacenan alrededor de 100 g de polisacáridos de glucógeno -aproximadamente 400 kilocalorías-. Así, la insulina causa una disminución de los niveles sanguíneos de glucosa, el glucagón secretado por las células  $\alpha$  pancreáticas que estimulan la utilización de los lípidos y la glucosa de los hepatocitos vía PKA-cAMP (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Lo hepatocitos mediante la RME, capta del 50-80% de la insulina sanguínea antes de que acceda a tejidos periféricos, siendo un paso crucial para la activación de la vía PI3K-AKT que mediante una cascada de señalización -por interacciones entre la membrana plasmática y los endosomas- promueve el almacenamiento de lípidos y glucosa (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

---

La endocitosis del receptor de insulina se internaliza por el endosoma -ricos en Rab8 o Rab11, que se unen a proteínas efectoras específicas algunas de ellas se unen al citoesqueleto- donde el receptor pasa a las vías de reciclaje y lo regresa a la membrana plasmática. En contraste, el ligando de la insulina permanece en el lumen endosómico y se degrada por parte de endosomas -asociados con Rab7- que contienen hidrolasas ácidas que se encargan de degradar proteínas, lípidos y otros componentes (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Por otro lado, la homeostasis de glucosa también se logra de manera independiente al tráfico de receptores, identificándose las acciones de Rab5, cuya alteración o pérdida conlleva a la acumulación excesiva de glucógeno y lípidos (Schulze et al., 2019).

Homeostasis de hierro: El hierro es un sustrato importante para una serie de procesos biológicos como función celular, transcripción génica, replicación de ADN y respiración mitocondrial. La principal fuente de hierro es la dieta y el hierro se almacena en los hepatocitos y los macrófagos. Existen dos tipos diferentes de endocitosis que apoyan el proceso de almacenamiento y liberación (Dutta et al., 2021).

En la circulación el hierro se transporta unido a la transferrina, que es una proteína que actúa como un ligando para los receptores de transferrina (TfRs) que posee dos tipos, TfR1 y TfR2 -con una afinidad 25 veces menor que su contra parte, pero que es importante para sensar los niveles de hierro a nivel sérico- que se encuentran en diferentes tejidos que participan en la homeostasis del hierro, en los hepatocitos -y también los eritrocitos- (Dutta et al., 2021).

El complejo Hierro-Transferrina se une al receptor de transferrina y su internalización se da en un proceso de endocitosis mediado por clatrina, posteriormente el complejo se disocia dentro del hepatocito y las transferrinas y su receptor se transportan de vuelta a la membrana celular. El hierro, por su parte permanece en el endosoma y transporta al citoplasma por acción de un transportador llamado DMT1. En el citoplasma, el hierro se une con la ferritina -una proteína que se encuentra en su mayoría en el hígado y tiene la capacidad de secuestrar aproximadamente 4000 átomos de hierro para ser utilizados en diversas actividades celulares como la síntesis y el mantenimiento del ADN (Dutta et al., 2021).

Otro modo que tienen los hepatocitos de controlar los niveles séricos de hierro es señalizando a las células de Kupffer y los macrófagos circulantes ricos en almacenamiento de hierro. Este proceso inicia con la acción de TfR2, que se encuentra en la superficie sinusoidal que detecta los niveles de hierro, de este modo cuando los niveles están muy altos, se señala la producción y secreción de Hepsidina desde los hepatocitos que se unen al canal de exportación de hierro -ferroportina- en la superficie de los macrófagos u otros hepatocitos -en menor medida-. La Hepsidina estimula la endocitosis rápida y degradación de ferroportina con endosomas reduciendo la secreción de hierro y promoviendo su almacenamiento (Dutta et al., 2021).

Los hepatocitos al poseer dos mecanismos diferentes de transporte de hierro. El primero mediante el uso de TfR1, la vía central que internaliza el hierro de manera amplia y el segundo mediante el uso de TfR2, una vía regulada (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

El metabolismo de lípidos: actúa como depósito para el almacenamiento, la ruptura y liberación de lípidos. Los lípidos dietarios son captados por los hepatocitos como remanentes de quilomicrones, una parte significativa de estos lípidos se devuelve a la sangre en la forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El ensamblaje de VLDL y la translación y translocación de la proteína ApoB100 dentro del lumen del RER y se une a varios lípidos neutrales. Las lipoproteínas que se secretan llevan lípidos a tejidos como los músculos y el tejido adiposo (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

Los hepatocitos filtran de un 80-90% de estos lípidos del plasma sanguíneo. Mediante el ya conocido proceso de RME se realiza la internalización de las lipoproteínas plasmáticas a vesículas cubiertas de clatrina. El receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) que ayuda a entrar al LDL a las células, identifica las proteínas de superficie ApoE y ApoB100, presentes en las lipoproteínas de baja densidad y actúan como un sustrato para el retiro de los lípidos circulantes. El colesterol en forma de HDL, llega al hígado al ser fagocitado por macrófagos que circulan por la sangre desde otros tejidos -en el transporte reverso de colesterol-. También toman el colesterol desde los enterocitos en forma de quilomicrones ricos en esteres de retinol -los cuales serán captados por los hepatocitos y también serán almacenados más adelante por las células estrelladas hepáticas- (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

---

Las gotas lipídicas de las que se habló previamente se forman en el RE, llevando a la distensión de lípidos neutrales de membrana al citoplasma. Estas gotas lipídicas sufren un proceso de autofagia que es crítico para la formación de lípidos, este proceso de autofagia donde las gotas lipídicas se engullen es mediante la formación de autofagosomas y luego por acción de los autolisosomas, las gotas mencionadas se rompen por acción de la lipasa ácida e hidrolasas (Dutta et al., 2021).

El hepatocito contiene una serie de enzimas lipolíticas como la lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL) que catalizan la lipólisis de los triglicéridos y catabolizan las gotas lipídicas presentes en el citoplasma, también las carboxiesterasas actúan como enzimas que movilizan el triacilglicerol (TAG) desde los hepatocitos y ayudan en la distribución de los ácidos grasos almacenados desde las gotas lipídicas en el citoplasma a VLDL que se forma en el RE (Dutta et al., 2021; Schulze et al., 2019).

### 1.3.2.2 Colangiocitos

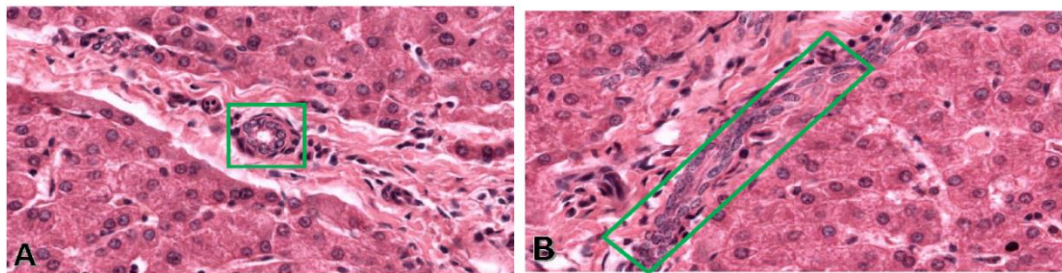
Los colangiocitos son células epiteliales que delimitan los conductos biliares intrahepáticos. De este modo, corresponden a un 3-5% de la masa total de células del hígado (Yoo et al., 2016).

Morfológicamente, los colangiocitos son heterogéneos. Aquellos que se catalogan como colangiocitos pequeños, son aquellos en conductos menores a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro, son cuboides, discretos organelos y poco citoplasma, por otro lado no poseen respuestas secretoras reguladas por hormonas, no responde a la ligadura de los conducto biliares y son resistentes al tetracloruro de carbono, esto demostrando su mayor resistencia a las lesiones, expresando secretina inducida por AMPc en respuesta a las colangiopatías en las que los colangiocitos de mayor tamaño mueren (Yoo et al., 2016).

Por su parte, los colangiocitos grandes -es decir, los que se encuentran en conductos mayores a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro-, siendo característicamente más cilíndricos, mayor cantidad de organelos mejor diferenciados y un radio núcleo/citoplasma menor. La distribución de los colangiocitos en los conductillos biliares se hace evidente en la figura 1-27. Presentan

una diferenciación apical de membrana con respecto a los pequeños, como es la presencia de cilios. Metaestructuralmente se caracterizan por la expresión del intercambiador de aniones CFTR, transportadores de ácidos biliares, receptores de secretina y responden mediante proliferación a la ligadura de los conductos biliares (Yoo et al., 2016).

**Figura 1-27:** Conductos biliares. Epitelio cubico simple delineando los conductos. Hematoxilina y eosina



Tomado de: Medical School University of Minnesota Minneapolis, MN. (2023). Liver. Histology Guide. <https://histologyguide.com/slideview/MH-126b-liver/15-slide-1.html>

Participan en la formación y transporte de bilis, mediante las moléculas transmembrana que se expresan en la membrana apical o basolateral. Estos transportadores incluyen canales como las acuaporinas, transportadores como SGLT1: Na-Glucosa e intercambiadores SLC4A: intercambiador Cl/HCO<sub>3</sub> (Yoo et al., 2016).

Los colangiocitos contribuyen en un 40% a la excreción de bilis diaria. La secretina inicia la formación de bilis uniéndose a su receptor en la membrana basolateral y activando la vía de señalización de AMPc, que activa los canales de cloro. El eflujo de los iones de cloro lleva a la secreción de bicarbonato por el intercambiados Cl/HCO<sub>3</sub> (AE2). Por su parte, la Acuaporina 1 que permanece en vesicular intracelulares y se estimula por el AMPc para migrar a la membrana apical, cuando esto sucede, media la salida de agua desde la célula -proceso inhibido por la somatostatina-, otro canal de agua, la acuaporina 4 se localiza en el lado basolateral también actúa en menor medida que la acuaporina 1 (Yoo et al., 2016).

También contribuyen a la alcalinización de la bilis secundario a la actividad de CFTR, intercambiadores aniónicos, los intercambiadores de Sodio/hidrógeno en la membrana basolateral y apical, también mediante la secreción de bicarbonato por el mecanismo de simporte sodio/bicarbonato en la superficie basolateral. El bicarbonato en cuestión, puede

ser convertido en ácido carbónico por acción de la anhidrasa carbónica y se puede convertir en dióxido de carbono y agua. El eflujo de bicarbonato secundario a la secretina es dado en respuesta a la acetilcolina que aumenta por el calcio intracelular (Yoo et al., 2016).

Los hepatocitos se comunican con los colangiocitos mediante vías de señalización complejas, Aunque no se ha dilucidado completamente, el ATP y otras purinas que se secreta por ambas células se une a receptores que inician procesos secretores mencionados con anterioridad, de este modo actuarían como reguladores autocrinos y paracrinos del flujo biliar en los conductos biliares intrahepáticos (Yoo et al., 2016).

La organización y coordinación de los canales iónicos es crucial. Varias teorías se han estudiado sobre esta materia, en la que los canales iónicos se unen en complejos multiprotéicos que permiten una función coordinada. Múltiples proteínas denominadas ezrina-radixina-moesina (ERM) poseen dominios de unión (Proteínas de zónula ocludens 1, ZO-1 y Dlg1) que permiten las interacciones interprotéicas de modo que los extremos C-terminales de las proteínas integrales de membrana se unirían a EBP50 que permite su unión a la Ezrina de la ERM. Cuando la ERM se une a la quinasa A -sensible a AMPc, trae la quinasa cerca de su diana, también se une a la actina lo que promueve un andamiaje de citoesqueleto para estos complejos multiproteína (Yoo et al., 2016).

Los colangiocitos tienen una función importante en el transporte de ácidos biliares. Estas células están expuestas a altas concentraciones de bilis en su lado apical, los ácidos biliares estimulan el flujo biliar. Se conoce evidencia de la existencia de una vía de derivación colehepática que permite el transporte de ácido de vuelta a al parénquima hepático. El transportador de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT), localizado en la membrana apical (Yoo et al., 2016).

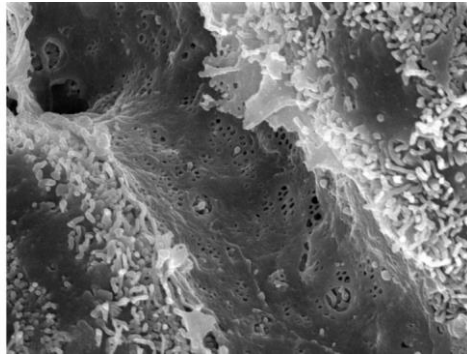
### **1.3.2.3 Células del endotelio sinusoidal**

Los sinusoides hepáticos se clasifican como capilares discontinuos, son canales vasculares que se localizan entre los cordones de los hepatocitos y se encargan de recibir una mezcla de sangre venosa de la circulación portal y de la sangre arterial. Existen aproximadamente un billón de sinusoides en el hígado que se extienden entre la placa limitante en el parénquima periportal y el límite de la vena central en el lóbulo hepático. Los sinusoides localizados en los espacios periportales son de aproximadamente 4.1  $\mu\text{m}$  de diámetro y son tortuosos y aquellos centrilobulillares son de 5.7  $\mu\text{m}$  de diámetro y son más rectos (Gracia-Sancho et al., 2021; Mak & Shin, 2021).

Los sinusoides se delinear en una capa única de células endoteliales fenestradas. Las células endoteliales de los sinusoides (LSECs) se caracterizan por la falta de membrana basal y sus poros celulares que no poseen un diafragma, les permiten constituir una barrera que permite una comunicación directa entre los hepatocitos y otras células residentes -y no residentes-. El grosor del endotelio oscila entre 0.130 y 0.230  $\mu\text{m}$  en promedio -encontrándose un grosor de 4  $\mu\text{m}$  en la región nuclear, 2  $\mu\text{m}$  en la región perinuclear y tan delgado como 0.05  $\mu\text{m}$  en los procesos citoplasmáticos cercanos a la fenestración-. Corresponden aproximadamente a 15-20% de todas las células hepáticas. Los sinusoides hepáticos y las células del endotelio fenestrado se pueden apreciar en la figura 1-28 (Gracia-Sancho et al., 2021; Mak & Shin, 2021).

El citoplasma perinuclear esta rico en organelos e inclusiones asociadas con el captación, transporte y degradación de materiales, existen también cuerpos densos, lisosomas y vacuolas. En su superficie luminal se encuentran vesículas tapizadas por microvellosidades como cerdas que contienen clatrina y vesículas de pinocitosis; en el lumen pueden evidenciarse Células de Kupffer (KCs) adheridos a las LSECs. Hay presencia de RER y aparatos de Golgi, reflejando la síntesis y secreción proteica que ocurre en estas células (Gracia-Sancho et al., 2021; Mak & Shin, 2021).

**Figura 1-28:** Microfotografía electrónica de barrido de los sinusoides y las fenestraciones



Tomado de: Harris, E. N. & Department of Biochemistry University of Nebraska Lincoln, NE. (2023). EM 353 Liver: Liver (Endothelium, SEM). Histology Guide. <https://histologyguide.com/EM-view/EM-353-liver-endothelium/15-photo-1.html>

Las fenestraciones son estructuras ubicadas en los procesos citoplasmáticos que se forman por la fusión de las membranas luminal y no-luminal. Cada LSECs posee cientos o miles de fenestraciones con rangos que oscilan entre 50 a 300 nm. Poseen a su alrededor unas placas de tamizaje que se rodean por microtúbulos y filamentos delgados de actina, así como filamentos de miosina. Existe una distribución diferencial en el número de fenestraciones y el tamaño de las placas -que en el caso de las zonas centrilobulillares eran de mayor tamaño con respecto al área periportal-, estas variaciones de en la porosidad al parecer facilitan el intercambio de oxígeno en el parénquima centrilobulillar y también con la mayor captación y transferencia de materiales de la circulación sinusoidal (Gracia-Sancho et al., 2021; Mak & Shin, 2021).

Se evidencian uniones celulares entre las LSECs en las que proteínas clásicas en el endotelio como VE-cadherina,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, p120-catenina y plakoglobina. Se encuentran también moléculas como JAM-A, B y C, y proteínas de zónula ocludens ZO-1 y ZO-2. De este modo, se concluye que las LSECs presentan un tipo mixto de uniones intercelulares presentando una coexistencia de uniones tipo adherens y uniones estrechas (Gracia-Sancho et al., 2021).

Se pueden identificar varios marcadores en las LSECs. Aquellas ubicadas en inmediaciones de la vénula central tienen una expresión rica de CD32B, LYVE1 y STAB2. También se ha identificado la presencia de PECAM1, cuya acción puede apoyar el proceso de capilarización. (Gracia-Sancho et al., 2021)

#### - El espacio de Disse

Es un espacio tisular que permanece entre las LSECs y las células parenquimatosas, de una amplitud de 0.5-1.5  $\mu\text{m}$  y se compone de matriz extracelular que contiene pocas cantidades de fibras de colágeno de tipo I, III, IV, V y VI. También se puede encontrar la fibronectina y proteínas asociadas con la membrana basal como nidogeno y perlecan. Esta zona podemos encontrar típicamente a las células estrelladas hepáticas que contienen sus inclusiones de vitamina A (Mak & Shin, 2021).

Este espacio se caracteriza por ser una vía en la que hay intercambio bidireccional de materiales entre la sangre sinusoidal y el parénquima hepático, es el pasaje de las señales paracrinas entre LSECs y los hepatocitos en el que las microvellosidades de estos últimos se extienden facilitando los contactos metabólicos (Mak & Shin, 2021).

La linfa hepática se colecciona en el espacio de Disse y se lleva al espacio de Mall a la periferia del tracto portal para drenar en los capilares linfáticos en el tracto (Mak & Shin, 2021).

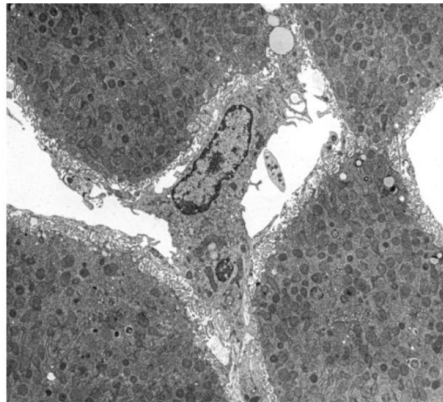
### 1.3.2.4 Células de Kupffer

Los macrófagos participan en una serie de procesos fisiológicos, morfogenéticos e inmunológicos. Aproximadamente el 95% de los macrófagos en los mamíferos se concentran en el hígado, y la gran mayoría de estas células son los macrófagos residentes, denominadas Células de Kupffer, constituyendo un componente importante en el sistema mononuclear-monocitos, con una amplia variedad de funciones (Dixon et al., 2013; Elchaninov et al., 2022).

Fueron descritas por primera vez por Karl Wilhelm Von Kupffer en 1876 como "*sternzellen*" -células estrelladas-, e inicialmente se pensó que hacían parte del endotelio hepático. Tiempo después, Browiecz en 1898 las identificó como macrófagos. Su localización en los sinusoides hepáticos les permiten jugar un papel crucial en la respuesta inmune innata, permitiéndoles fagocitar patógenos que ingresan desde la circulación portal o arterial constituyendo la primera línea de defensa contra materiales inmunorreactivos, en la

regulación de la respuesta inflamatoria y la actividad fagocítica. (Dixon et al., 2013; Elchaninov et al., 2022). Se pueden ver en la figura 1-29.

**Figura 1-29:** Microfotografía electrónica de transmisión de Célula de Kupffer



Tomada de: Hubbard, M. D. & Department of Cell Biology John Hopkins School of Medicine Baltimore, MD. (2023b). EM 242 Kupffer Cell: Kupffer Cell (TEM). Histology Guide. <https://histologyguide.com/EM-view/EM-242-kupffer-cell/15-photo-1.html>

Según lo que es sabido, en un hígado normal, se pueden encontrar tres poblaciones de células del linaje monocítico-fagocítico. Las células de Kupffer (KC), células con fenotipos intermedios entre monocitos y macrófagos y macrófagos no-KC incluyendo los macrófagos de la capsula hepática, peritoneales y del árbol biliar (Dixon et al., 2013).

Embriológicamente, las poblaciones de macrófagos hepáticos provienen en su mayoría desde los progenitores eritro-mieloides de la pared del saco vitelino, progenitores que migran a través de la vena vitelina izquierda y la vena umbilical hacia el hígado embrionario en formación, lo colonizan e inician su diferenciación a KC hasta estadios tardíos del desarrollo fetal y tras el nacimiento (Dixon et al., 2013; Elchaninov et al., 2022).

El número de las KC presentes en el hígado está controlado estrechamente por mecanismos complejos cuya naturaleza no se ha dilucidado ampliamente, pero se ha evidenciado que el flujo de monocitos periféricos hacia el hígado era mayor si se comparaba con los demás órganos. Su destino celular en estadios no patológicos no es muy claro, sin embargo, sus cambios pueden ser secundarios a la apoptosis y/o migración a otros sitios, por otro lado, se ha identificado que en respuesta a señales inflamatorias

provenientes desde Th2 -como un aumento de IL-4- los llevan a proliferar (Dixon et al., 2013; Elchaninov et al., 2022).

La residencia de las KC tiene relación con los niveles de expresión de TIMD4 (TIM4) en los nichos donde permanecerían. Otro marcador de los macrófagos residentes hepáticos, MARCO permite diferenciar los KC de los demás macrófagos (Dixon et al., 2013).

Los sinusoides hepáticos están rodeados de células endoteliales que se caracterizan por presentar fenestraciones. Las KC residen en los sinusoides hepáticos al igual que otras células del sistema inmune innato. Su proximidad estrecha a las células parenquimatosas y no parenquimatosas apoya la habilidad que tienen para regular las funciones hepáticas. En el hígado no patológico, muestran un fenotipo "tolerogénico", que previene las respuestas inmunes indeseadas en miras de responder a materiales inmunorreactivos que lleguen a los sinusoides hepáticos y antígenos. Por otro lado, en el hígado patológico su activación es crucial para el desarrollo y mantenimiento de la inflamación crónica (Dixon et al., 2013; Elchaninov et al., 2022).

En el hígado, la plasticidad podría resultar en un cambio de activación de las KC residentes o el reclutamiento de Macrófagos/monocitos. La regulación del fenotipo funcional de los macrófagos hepáticos se asocia con la progresión de las hepatopatías -cuya evolución natural será tratada más adelante en el presente trabajo- (Dixon et al., 2013; Elchaninov et al., 2022).

Se han clasificado los estadios de clasificación en dos patrones de polarización definidos como M1 y M2. M1 corresponde a los Macrófagos clásicamente activos, se caracterizan por la expresión aumentada de citoquinas proinflamatorias incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 y Óxido Nítrico sintasa inducible (iNOS). M2 corresponde a los Macrófagos activados de forma alternativa en la que evidencian bajos niveles de expresión de mediadores proinflamatorios, pero una alta concentración de mediadores antiinflamatorios como IL10 e IL1; M2 en los últimos años ha sufrido modificaciones que agregan subdivisiones como M2a, M2b y M2c que exhiben distintos marcadores celulares en su superficie celular, así como actividades funcionales diferentes (Dixon et al., 2013).

Se han identificado otros tipos de macrófagos, por ejemplo los macrófagos asociados a cicatrices (SAMs) que se asocian con la expresión de citoquinas profibróticas como factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF); otro tipo de macrófagos estaba relacionado con el desarrollo de hepatocarcinomas, expresando predominantemente el fenotipo M2 que posee un perfil transcripcional que contribuyó al desarrollo de angiogénesis dada la expresión de VEGF y también, al desarrollo de degradación de la matriz extracelular secundario a la expresión de metaloproteasas de matriz, facilitando la remodelación angiogénica (Dixon et al., 2013).

La regulación de la plasticidad de los macrófagos, ha identificado a los transductores de señal y activadores de transcripciones (STATs) y receptores de peroxisomas activados por proliferadores (PPAR), cada uno contribuyendo a su vez para la diferenciación. Por otro lado, también el estado metabólico de las KC se ha identificado como activador de estas vías regulatorias teniendo en cuenta los sustratos que utiliza para sus actividades fisiológicas sea glucosa o los ácidos grasos, estos últimos siendo regulados en su metabolismo por miembros de la familia PPAR que activarían cierto tipo de macrófagos - cuestión a tratar en próximos capítulos- (Dixon et al., 2013).

### **1.3.2.5 Células Estrelladas Hepáticas**

La identificación de las células estrelladas hepáticas fue compleja desde un inicio. Fue hasta 1951, que Ito publicó resultados sobre el estudio de las células de los sinusoides hepáticos donde identificó células en relación con las células de Kupffer, que contenían gotas lipídicas en su citoplasma -almacenamiento de vitamina A- (Grigoraş et al., 2016; Sufleţel et al., 2020)

El origen embriológico de las Células estrelladas Hepáticas (HSCs), sigue siendo materia de investigación. Se tiene la teoría que posee doble origen, tanto mesodérmico-precusores provenientes del septo transversal, con factores transcripcionales identificados como Foxf1- y endodérmico -al encontrar marcadores como CD2 y citoqueratina 7/8-, por otro lado, también se han identificado marcadores gliales que apoyan la teoría de origen ectodérmico (Grigoraş et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

Las HSCs son células residentes no parenquimatosas con características de pericitos que almacenan lípidos, que permanecen en el espacio de Disse, entre la superficie basolateral de los hepatocitos y el sitio anti luminal de las células del endotelio sinusoidal. En un hígado

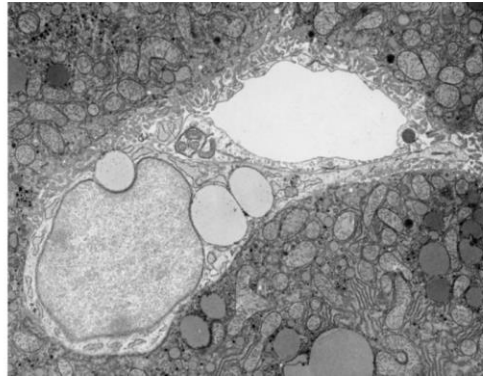
sano, representan un 1.5% de las células que componen el tejido hepático y un 10-15% de las células residentes (Grigoraş et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

Como su nombre lo indica, tienen una forma estrellada, con procesos citoplasmáticos que rodean las células endoteliales adyacentes -semejando a los astrocitos y podocitos-. Con microscopía electrónica, se evidencia un cuerpo celular reducido en volumen, conteniendo núcleo oval voluminoso, vacuolas lipídicas con contenido de vitamina A -que representan un 20% del volumen celular que varía entre células- (Grigoraş et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

Las vacuolas lipídicas varían según los depósitos de retinol que tenga el organismo. Las vacuolas de vitamina A, tienen una apariencia mixta según la localización de las células en el lobulillo hepático. Se han descrito dos tipos de vacuolas: Tipo I, las cuales están ancladas a la membrana con tamaños variables con medidas menores de 2  $\mu\text{m}$  de diámetro -derivando de los corpúsculos vesiculares, una forma de lisosomas- y el Tipo II no están unidas a la membrana y son de gran tamaño sobre 8  $\mu\text{m}$  - al parecer, este tipo de vacuolas se originan por la fusión de varias de tipo I. Lo que se evidencia con la fluorescencia de retinol es que la ubicación y el número de vacuolas es mayor a las zonas de la vena portal y central (Grigoraş et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

Sus organelos componen un RE moderadamente desarrollado, aparte de Golgi yuxtannuclear reducido y procesos dendríticos. Sus extensiones citoplasmáticas pueden ser subendoteliales -que se prolongan microproyecciones como espinas en las que se contacta con los hepatocitos, proyecciones que detectan estímulos quimiotácticos y transmitirlos al aparato mecánico de la célula para realizar contracciones- y prolongaciones interhepáticas, estas características pueden ser observadas en la figura 1-30. Los contactos estrechos entre las HSCs, Hepatocitos, KCs y sinusoides permite la interacción mediante el transporte de mediadores solubles y citoquinas (Grigoraş et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

**Figura 1-30:** Microfotografía electrónica de transmisión



Tomada de: Stohr, G., Fahmi, H. D., & Department of Anatomy University of Heidelberg Heidelberg, Germany. (2023). EM 252 Hepatic Stellate Cell (Ito Cell). Histology Guide. <https://histologyguide.com/EM-view/EM-252-ito-cell/15-photo-1.html>

Se ha identificado que las HSCs poseen funciones específicas dependiendo del grado de activación de estas, apoyando la teoría de la existencia de poblaciones heterogéneas de las mismas en el tejido hepático con diversas respuestas fenotípicas a la activación. De este modo, pueden diferenciarse en células hepáticas en reposo y aquellas activas (Kamm & McCommis, 2022).

La heterogeneidad de las HSCs en los hígados normales se basa en la localización estructural dependiendo de las zonas hepáticas donde se encuentran. Si recordamos que también, la cantidad de retinoide varía según la zona analizada, determinaría la importancia que tienen estas células en el almacenamiento de esta sustancia, pero también determinaría que hay otras que están especializadas de alguna manera para responder de una forma más concreta a estímulos para su activación. Varias hipótesis han intentado explicar la dualidad descrita entre células activas-inactivas, encontrando mediante uso de la secuenciación de RNA, la presencia de dos tipos celulares que trascienden esta división. De este modo, se caracterizó la expresión de proteoglicano de superficie GPC3 y receptor neuropático NTRK2 en un tipo celular, mientras en que el otro se expresó la enzima convertidora de dopamina norepinefrina DBH y el modulador de la señalización *hedgehog* HHIP; el primer grupo celular residía cerca de la región portal y en relación también a la vena central y expresan un mayor metabolismo de glucosaminoglicanos y otros constituyentes de fibras elásticas y la segunda población se distribuía de forma más heterogénea y demuestran características moleculares de las

células presentadoras de antígenos (Grigoraş et al., 2016; Kamm & McCommis, 2022; Sufleţel et al., 2020).

Las células en reposo comprenden las siguientes funciones:

- Almacenamiento de retinoides: Estas células poseen gotas lipídicas que contienen grandes cantidades de metabolitos de vitamina A -retinoides, que es obtenida en la dieta y es crucial para diversos procesos biológicos-, cuyo almacenamiento en estas células corresponde al 70-95% del total en el cuerpo. La vitamina A exógena se absorbe en el intestino y se transporta al hígado por los quilomicrones que son captados por los hepatocitos y posteriormente se traslada a las HSCs. Los retinoides presentes en las vacuolas descritas, corresponden en su mayoría a esteres de retinol, aunque también se pueden encontrar depósitos de triglicéridos, colesterol, esteres de colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos libres. La síntesis de esteres de retinol en el hígado es dependiente a la enzima lecitina-retinol aciltransferasa (LRAT), cuya presencia es crucial para la acción de la proteína de unión de retinol tipo III que es importante para la captación de retinol por las células (Grigoraş et al., 2016; Kamm & McCommis, 2022; Sufleţel et al., 2020).

Algo que llama la atención en diversos estudios, es la relación que existe entre la depleción de las vacuolas de retinoides -disminuyendo su número- y la activación de las HSCs. Tras una activación, una serie de cambios ultraestructurales que llevan a la pérdida de estas vacuolas de almacenamiento, permiten el desarrollo de RER y aparatos de Golgi llevando a la síntesis de colágeno, proceso orquestado por la inactivación del receptor gamma de proliferación de peroxisomas activos (PPAR $\gamma$ ). Por otro lado, durante la activación, los ácidos grasos evidenciados podrían venir desde la hidrólisis de triglicéridos en vesículas o mediante la de-esterificación de los esteres de retinol -procesos catabolizados por lipasas y fosfolipasas específicas-, usándolos como combustible, así como la glucosa, que aumenta la oxidación mitocondrial, el flujo glucolítico y la producción de lactato que se considera para contribuir la activación directa (Grigoraş et al., 2016; Kamm & McCommis, 2022; Sufleţel et al., 2020).

Activas, las HSCs sufren cambios fenotípicos en adición a producción de Matriz extracelular -mediante una maduración y especialización del RE-. Se realiza una diferenciación desde un fenotipo adipogénico a un fenotipo de miofibroblastos caracterizado por la pérdida de vacuolas lipídicas y la expresión de fibras contráctiles,

aumento en la proliferación celular, aumento en la quimiotaxis de HSCs y señalización para atracción de leucocitos (Grigoraş et al., 2016; Kamm & McCommis, 2022; Sufleţel et al., 2020).

- Función inflamatoria: Tienen la capacidad de amplificar las respuestas locales y la infiltración del parénquima por parte de células mononucleares y neutrófilos. Se han identificado múltiples citoquinas secretadas en respuesta a una activación tras inflamación aguda, se han identificado la prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) y Prostaglandina D2 (PGD2) o Prostaglandina E2 (PGE2), Leucotrienos C4 y B4. También secretan Factor activador de plaquetas (PAF) que estimula y facilita la quimiotaxis y la estimulación de los neutrófilos, secretan a su vez quimioquinas como quimioquina de motivo C-C Ligando 21 (CCL21), Peptido-1 quimiotáctico de Monocitos (MCP1), Receptor de quimioquinas C.C tipo 5 (CCR5) y regulador de activación normal expresado y secretado por células T (RANTES) que actúan como inmunomoduladores (Grigoraş et al., 2016; Kamm & McCommis, 2022; Sufleţel et al., 2020).

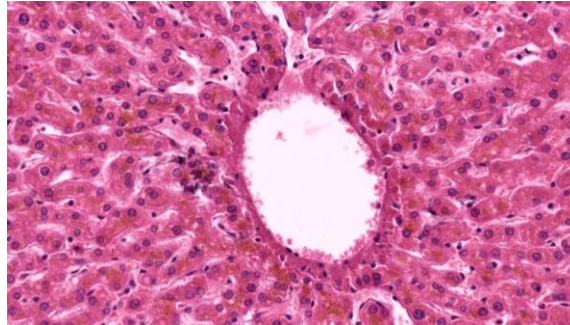
Sintetizan otras sustancias como TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  y EGF, los cuales están involucrados en su propia proliferación y de forma autocrina a los hepatocitos que también se ven afectados ampliamente por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) secretado también por las HSCs -en un proceso regulado por PDGF- (Grigoraş et al., 2016; Kamm & McCommis, 2022; Sufleţel et al., 2020).

Cada proceso en estadios patológicos será descrito ampliamente en posteriores capítulos y el papel crucial que tienen estas células en la progresión de la enfermedad.

### **1.3.3 Histología de la vénula central**

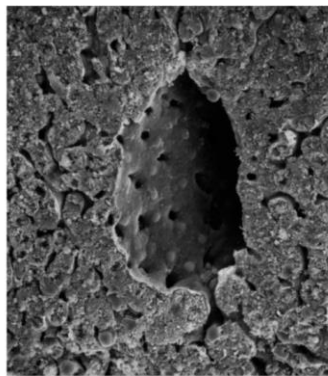
Una vez los sinusoides hepáticos llegan a su porción final en la que desemboca en las vénulas centrales, ocurre una transición aguda, que refleja los cambios endoteliales específicos (Mak & Shin, 2021). Las características histológicas de la vénula central pueden estudiarse en microscopía de luz -figura 1-31- y en microscopía electrónica -figura 1-32-.

**Figura 1-31:** Vénula central. Hematoxicilina y eosina



Tomado de: Medical School University of Minnesota Minneapolis, MN. (2023). Liver. Histology Guide. <https://histologyguide.com/slideview/MH-126b-liver/15-slide-1.html>

**Figura 1-32:** Microfotografía electrónica de barrido de una vénula central



Tomado de: Erlandsen, S. L. & University of Minnesota Minneapolis, MN. (2023). EM 243 Liver: Liver (Central Vein, SEM). Histology Guide. <https://histologyguide.com/EM-view/EM-243-liver-central-vein/15-photo-1.html>

### 1.3.3.1 El endotelio de la vénula central

El endotelio de la vénula central se soporta por una capa de tejido adventicio , formando la pared del vaso. En humanos, el grosor de la pared es de unos 4  $\mu\text{m}$ . A medida que el diámetro de la vena central aumenta, su grosor aumenta desde 3  $\mu\text{m}$  en una vénula con diámetro de 25  $\mu\text{m}$  a 9  $\mu\text{m}$  en una vénula con diámetro de 150 $\mu\text{m}$  (Mak & Shin, 2021).

La adventicia posee colágeno I, III, V -el cual es fibrilar, y regula la fibrinogénesis de colágeno I y III- y VI -siendo filamentoso, actuando como una proteína de conexión que une los colágenos fibrilares para proveer fuerza a la matriz de la vénula-. Esta matriz está apoyada por la presencia de fibronectina -una glucoproteína adhesiva de tejido conectivo. Llama la atención la ausencia de laminina en esta pared. En la matriz fibrosa que describimos se evidencian pocos miofibroblastos que producen la matriz adventicia (Mak & Shin, 2021).

Se evidencia adicionalmente, el contacto del endotelio de la vénula central con la primera capa de hepatocitos que la rodea, permitiendo inferir que la matriz mencionada funciona como pasaje de la señalización paracrina entre el endotelio y los hepatocitos (Mak & Shin, 2021).

### **1.3.4 Regeneración Hepática en el Hígado Normal**

La regeneración hepática se refiere al proceso mediante el cual el hígado dañado se repara y crece a partir del tejido hepático remanente para reemplazar el tejido perdido. Estas lesiones pueden ser secundarias a procedimientos quirúrgicos, exposición a xenobióticos o patologías metabólicas (W. Huang et al., 2021).

La capacidad regenerativa del hígado salvaguarda su actividad y funciones que dependen en gran medida a su organización estructural. Así pues, la estabilidad de sus funciones es esencial para la homeóstasis y por ende, debe garantizar el éxito en sus funciones, siendo la regeneración mediante múltiples mecanismos uno de sus pilares principales (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Existe un equilibrio en los mecanismos de lesión-regeneración en el que la lesión hepática estimula la regeneración hepática en una serie de procesos moleculares y tisulares para sostener sus funciones fisiológicas (W. Huang et al., 2021) .

Aunque el hígado posee una capacidad regenerativa sin precedentes, la continua exposición a agentes nocivos o condiciones deletéreas puede sobrepasar esta capacidad, reconociéndose escenarios importantes como la lesión hepática aguda o cuando una

hepatopatía crónica desarrolla cambios en la microarquitectura hepática llevando al desarrollo de fibrosis (Forbes & Newsome, 2016).

Los mecanismos de regeneración hepática han sido objeto de investigación por muchos años, implementando una serie de modelos de estudio como por ejemplo, modelos animales en ratas, ratones y peces cebra, estudios en hepatectomía, estudios de exposición a xenobióticos como Acetaminofén, tetracloruro carbónico (CCl<sub>4</sub>) y D-galactosamina, entre otros, identificando múltiples vías moleculares que aunque no se han comprendido por completo se han dilucidado características claras en cuanto a la regeneración hepática normal que aportan a su función en estadios patológicos (Forbes & Newsome, 2016; W. Huang et al., 2021; Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Como hemos visto previamente, aproximadamente el 80% de la masa hepática está conformada por los hepatocitos que se encuentran en un estado quiescente -Fase G<sub>0</sub> de la mitosis- con la capacidad de reanudar su ciclo tras sufrir lesiones de diversa índole (Di-Iacovo et al., 2023).

La regeneración hepática a grandes rasgos, puede ser ilustrada en tres fases: la iniciación, proliferación y terminación, etapas que serán tratadas a continuación.

- Fase de iniciación: Tras un estímulo determinado, se han identificado alteraciones hemodinámicas tempranas que afectan de modo alguno la circulación portal, aumentando el volumen generando tensión cortante la cual es compensada por parte de la respuesta buffer arterial hepática (HABR por sus siglas en Inglés) que genera vasodilatación y reduce el flujo arterial. Por otro lado, los lipopolisacáridos provenientes de la degradación de bacterias intestinales generan PAMPs reconocidas por TLRs -aunque su papel en la regeneración aún no se ha visto dilucidado- llegando a una activación de la respuesta inmune adaptativa pro parte de las KCs. De este modo interacciones entre los hepatocitos y las KCs -a través de la producción de citoquinas proinflamatorias- llevan a los primeros a responder a estímulos proliferativos vía NF-κB, llevando a la activación de Notch y la translocación de Beta-catenina al núcleo, así como la activación de la Proteína Activadora 1 (AP1) promoviendo la progresión de G<sub>0</sub> a G<sub>1</sub> (Di-Iacovo et al., 2023; Michalopoulos & Bhushan, 2021).

- Fase de proliferación: La interleuquina 6 (IL-6) va en aumento tras la fase previa y actúa sobre el Janus quinasa (JAK) induciendo la fosforilación del transductor de señal y

activador de transcripción 3 (STAT3). Acto seguido, los hepatocitos entran en la fase G1 y la señalización mediada por factores de crecimiento asegura su progresión en el ciclo celular. El actor principal en esta fase dentro de los hepatocitos, es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y ligandos específicos del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Di-Iacovo et al., 2023).

Esta progresión de G1 a S se asocia con una cascada de activación de ciclinas y quinasas dependientes de quinasas, al mismo tiempo durante esta proliferación los hepatocitos producen múltiples factores de crecimiento que promueven la mitosis de otras células residentes hepáticas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetinas 1 y 2 -que actúan sobre las LSECs-, factor de crecimiento transformante  $\alpha$  -actuando sobre HSCs y LSECs- y factor estimulante de colonias granulocítico-macrofago (GM-CSF) -actuando sobre las KCs- (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Las vías involucradas en el mantenimiento y desarrollo de la progresión de la regeneración hepática son los receptores tirosin quinasas -EGFR- y C-met compensándose mutuamente para implementar la regeneración hepática, por ende, una afección en ambas vías lleva a la falla hepática (Paranjpe et al., 2016).

- Fase de terminación: El debate sobre esta fase está abierto, en cuanto a que se continúan estudiando los fenómenos de control y proliferación. El mecanismo que regula la regeneración hepática se denomina hepatostat cuya función adecuada está regulada por el mTOR (mammalian Target of Rapamycin) al encargarse de bloquear la replicación de ADN y como consecuencia controla la translación de proteínas y regula el crecimiento celular al integrar diferentes componentes como hormonas, factores de crecimiento, requerimientos metabólicos, demanda de energía y nutrientes (Di-Iacovo et al., 2023).

La señalización asociada a la matriz extracelular es una vía importante en la fase de terminación. Una vez los hepatocitos asumen gradualmente el fenotipo quiescente, se restaura la matriz extracelular, dando aquí importancia a las interacciones entre HSCs y Hepatocitos. Estas interacciones son reguladas por quinasas unidas a integrinas (ILK), actuando como un supresor del crecimiento de los hepatocitos y regulador de su diferenciación (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Por su parte, la apoptosis también juega un papel crucial en la regulación de la regeneración hepática. En modelos de hepatectomía parcial se evidencia que a unos

minutos desde el procedimiento aumentan los niveles de IL-6 y HGF que protegen a los hepatocitos de muerte celular programada durante los primeros días, luego la activación de caspasa 3 e inicia la reacción apoptótica tras 72 horas, lo que provoca la reducción de la proliferación, actuando como un freno para la regeneración hepática (Di-Iacovo et al., 2023).

La actividad regenerativa en el hígado no permanece en los hepatocitos, sino que juega un papel crucial en otras células residentes del parénquima hepático. De este modo la regeneración en las demás células se resume así:

- Colangiocitos: El pico de su proliferación ocurre algunas horas posterior a los hepatocitos. De este modo, los colangiocitos expresan MET y EGFR y adicionalmente, TGR5 -un receptor de proteínas G ligado a ácidos biliares que regula la proliferación de colangiocitos. Por otro lado, moléculas como melatonina e histamina regulan su proliferación sin embargo su proceso de regulación aún no se ha dilucidado. A su vez, los colangiocitos expresan altos niveles de Yap y ezrina que ocasiona la regulación a la baja de la vía de señalización de Hippo y por consiguiente una regulación al alza de Yap y la proliferación de estas células en los canálculos biliares (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

- Células endoteliales de los sinusoides hepáticos: El pico de síntesis de ADN es en los últimos días de la primera semana de una hepatectomía parcial, y la formación de las mismas se da por hepatocitos que proliferan formando grupos avasculares que producen factores angiogénicos como VEGF y Angiopoyetinas que estimulan la migración de LSECs para la formación de capilares (Michalopoulos & Bhushan, 2021; Ross et al., 2001).

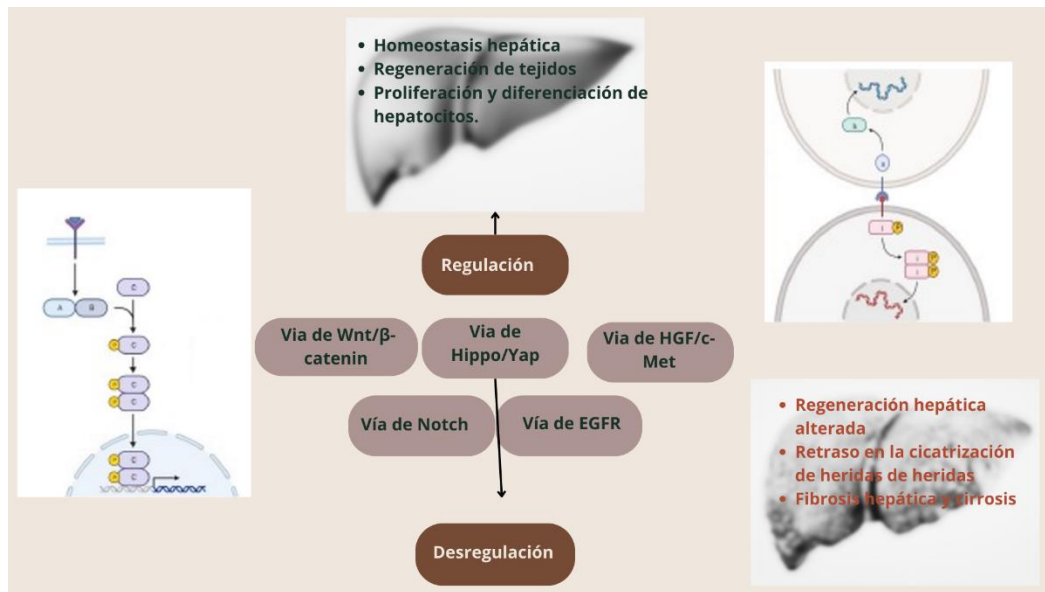
- Células de Kupffer: Se evidencia proliferación local de KCs marcados con CD68+ durante la regeneración hepática así como la incursión de células mononucleares marcadas con CD11b+ desde la sangre. Así, el proceso de regeneración de estas células se ve influenciado por muchos factores de señalización como GM-CSF y también la secreción de interleuquinas proinflamatorias como IL-6, TNF, TGF  $\beta$  y  $\alpha$  (Michalopoulos, 2013; Michalopoulos & Bhushan, 2021).

- Células estrelladas hepáticas: Se sabe poco sobre la proliferación de las HSCs durante la regeneración hepática. Poseen patrones génicos que recuerdan a los astrocitos y las neuronas aunque derivan desde el mesénquima cardiaco u no desde las células de la cresta neural. Contribuyen a la regeneración hepática gracias a la síntesis de componentes

de la matriz extracelular contribuyendo a su reconstrucción y marcando el final de la regeneración hepática, por otro lado producen otras señales proteicas esenciales para la regeneración hepática como HGF y TGF $\beta$ 1 (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Los procesos de regeneración hepática y las vías de señalización pueden resumirse en la figura 1-33.

**Figura 1-33:** Esquema de la regeneración hepática y las vías de señalización



Tomado y adaptado de: Michalopoulos, G. K., & Bhushan, B. (2021). Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 1, pp. 40–55). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>

## **2. LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA**

Se han revisado conceptos básicos sobre el hígado normal, lo que nos permitirá comprender los cambios morfológicos en el hígado y cómo estos afectan la función hepática y la homeostasis corporal en general.

En este capítulo se abordarán características generales, epidemiología y la historia natural de los estadios patológicos de la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) y la Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA).

### **2.1. Generalidades**

#### **2.1.1 Definición**

Las hepatopatías crónicas constituyen una causa importante de morbi-mortalidad que impacta ampliamente a los servicios de salud globalmente. Se ha identificado un aumento progresivo de la mortalidad asociada a este tipo de patologías hasta de un 46% entre 1980 y 2010, incremento observado en países de continentes en vías de desarrollo como Asia y África. En estudios de la década pasada en Estados Unidos, el aumento de la mortalidad, secundario a hepatopatías, se asoció al aumento de la prevalencia de EHGNA (Younossi, 2019).

Las primeras observaciones y descripciones del hígado graso se remontan al siglo XIX. Sin embargo, no fue hasta 1952, cuando Zelman realizó la primera descripción de la

enfermedad hepática grasa no alcohólica al identificar la presencia de esta enfermedad en pacientes con obesidad extrema. Posteriormente, en 1980, Ludwig describió el término de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), al evidenciar una enfermedad con cambios histológicos similares a los observados con pacientes con hepatitis alcohólica, pero sin un consumo significativo o ausente de alcohol (Prieto-Ortiz et al., 2022).

La EHGNA se podría definir como un espectro de condiciones clínico-patológicas que constituyen una causa común de enfermedad hepática crónica en el mundo. Se caracteriza por la esteatosis hepática, que se define como la presencia de macro vesículas de grasa en al menos el 5% de los hepatocitos identificados en muestras histológicas o en imágenes diagnósticas. Esta condición se desarrolla sin evidencia de acumulación de lípidos secundaria -como por ejemplo con el consumo de Alcohol o enfermedades infecciosas como la hepatitis- (T. Huang et al., 2020; Maurice & Manousou, 2018; Pouwels et al., 2022).

La EHGNA, abarca un espectro de patologías que constituyen múltiples etapas -que como se abordará representan la historia natural de la enfermedad- que abarcan desde la etapa inicial -la esteatosis hepática simple sin procesos inflamatorios asociados-, pasando por la esteatohepatitis -ya presentando cambios inflamatorios y estadios tempranos de fibrosis-, hasta la cirrosis y posteriormente el desarrollo de hepatocarcinoma (Prieto-Ortiz et al., 2022; Younossi, 2019).

La enfermedad por esteatosis hepática posee múltiples rangos que van desde una condición benigna -la EHGNA- y la Esteatohepatitis no alcohólica -EHNA- con la posibilidad de progresión a fibrosis, cirrosis y finalmente hepatocarcinoma (Pouwels et al., 2022).

En la EHNA, existe esteatosis hepática asociada a inflamación lobular con procesos apoptóticos y de remodelación tisular. Se considera, una condición compleja y seria que ocurre principalmente en mujeres con factores de riesgo dados como obesidad y Diabetes mellitus tipo 2, aunque presenta un pronóstico generalmente favorable (Pouwels et al., 2022).

Se ha encontrado que la EHGNA se asocia con enfermedades metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial, Dislipidemia y síndrome metabólico; por lo tanto, se ha propuesto renombrar a las patologías relacionadas con la EHGNA como Enfermedad Hepática Grasa asociada a la

disfunción metabólica (En inglés *Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. MAFLD) (Abdelmalek, 2021; Younossi, 2019).

### 2.1.2 Epidemiología

En un estudio realizado por Younossi, se evidenció una prevalencia mundial global cercana al 25% de la población general, con variaciones según las regiones evaluadas. Por ejemplo, en el Medio Oriente y Suramérica se encontró mayor prevalencia -32% y 31% respectivamente-, Norteamérica con un 24%, Europa 23% y África con 13% (Prieto-Ortiz et al., 2022).

Otros estudios en Estados Unidos reportan prevalencias del 10 al 46% (Prieto-Ortiz et al., 2022). En Australia, se considera como la causa más común de Hepatopatías crónicas con una prevalencia con un promedio de 25 a un 40% -este último en pacientes de alto riesgo- (Huang et al., 2020).

En Latinoamérica, en un estudio mexicano con 2503 pacientes se detectó EHGNA en 14.3% de los pacientes, asociándola con sobrepeso, obesidad y dislipidemia. En Chile por su parte, en un estudio con 832 pacientes se evidenció en 23.4%. En Colombia no se cuenta con información precisa sobre su prevalencia, pero la encuesta nacional de la situación nutricional realizada en 2015 informó sobrepeso en el 38.4% de los adultos encuestados (Prieto-Ortiz et al., 2022).

La variación global de los datos sobre EHGNA podría reflejar las diferencias en la incidencia y severidad entre diferentes grupos étnicos, revelando un aparente efecto protector de las razas afrodescendientes y una presentación mayor en razas hispánicas - efecto atribuible a una mayor frecuencia de variantes génicas de riesgo como rs738409 en PNPLA3, que se asociado con el desarrollo de EHGNA-(Maurice & Manousou, 2018), aunque también podrían tener que ver aspectos como mayor prevalencia de obesidad (Prieto-Ortiz et al., 2022) y características culturales que influyen en la dieta de las poblaciones.

Como se mencionó, hay una relación cercana entre Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad central, dislipidemia y síndrome metabólico en el desarrollo de EHGNA contando con 23%, 51%, 69% y 43%, respectivamente. Esto permite concluir que con el aumento de las tasas de obesidad del 2005 al 2010 -de un 15% a un 25%-, es probable que haya incrementado de manera directamente proporcional a las tasas de EHGNA (Maurice & Manousou, 2018).

La EHGNA es más común en hombres y se ha evidenciado que su prevalencia aumenta con la edad. Su diagnóstico se hace con mayor regularidad entre los 40 y 50 años de edad. Sin embargo, se ha evidenciado que su desarrollo se está presentando en infantes y adolescentes con obesidad y sobrepeso que presentarían mayores tasas de progresión a cirrosis y posteriormente Hepatocarcinoma (Huang et al., 2020).

El mayor predictor de mal pronóstico en los pacientes con EHGNA, es la presencia de fibrosis -más allá de la presencia de las características histológicas de EHNA-. Se ha observado un aumento en la mortalidad en pacientes que presentan fibrosis temprana, cuyo aumento es progresivo desde su aparición, sin embargo, otros estudios sugieren que la fibrosis leve temprana no se asocia con aumento significativo en la mortalidad, pero esta aumenta dependiendo del estadio y la extensión de la fibrosis. La tasa de aparición de la fibrosis en la EHGNA, no obstante, es mucho más rápida en pacientes con esteatohepatitis (Maurice & Manousou, 2018).

Solo un número reducido de pacientes con EHGNA desarrolla complicaciones de hepatopatías crónicas, aproximadamente entre 4% y el 8% fallecen por complicaciones de la cirrosis y entre el 1% y el 5% fallecen debido al desarrollo de hepatocarcinoma (HCC). Por otro lado, se ha observado un rápido aumento en el número de pacientes con hepatopatías crónicas terminales causadas por EHGNA- una evidencia de aumento del 170% en las listas de trasplante en Estados Unidos. Todo indica que la EHNA se posicionará como la principal causa de trasplantes hepáticos en el corto plazo (Maurice & Manousou, 2018).

El hígado graso y la obesidad constituyen preocupaciones importantes para las entidades de salud globales, al representar problemas de salud pública, siendo la EHGNA y la EHNA la indicación de más rápido crecimiento para el trasplante hepático secundario a cirrosis o HCC (Prieto-Ortiz et al., 2022).

### 2.1.3 Factores de riesgo

#### - Obesidad y sobrepeso

La obesidad aumenta el riesgo de EHGNA. El sobrepeso se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual a 25, y la obesidad se define por un IMC mayor o igual a 30. Se debe tener en cuenta que la obesidad visceral -también denominada central- se relaciona como factor de riesgo principal para complicaciones relacionadas con el síndrome metabólico, objetivándola con la medición de la circunferencia abdominal (Younossi, 2019).

Se ha evidenciado en el tiempo, como las tasas de sobrepeso y obesidad se han triplicado desde 1975 -1.9 billones de adultos en sobrepeso, de los cuales 650 millones tienen obesidad-. Estudios recientes indican que el 13% de la población adulta sufre de obesidad y un 39% sufre de sobrepeso. La prevalencia de la obesidad tiene una alta variabilidad entre los países, evidenciando -según cifras de la OMS-, que Estados Unidos posee la mayor tasa de adultos obesos, seguidos por China y regionalmente, Oceanía presenta mayor prevalencia de obesidad (Younossi, 2019).

Estos aumentos en las tasas de obesidad han alcanzado proporciones tales, que la OMS la ha identificado como una de las 9 enfermedades crónicas no transmisibles, imprimiéndole importancia para su estudio e intervenciones (Younossi, 2019).

La prevalencia de EHGNA es proporcional al aumento del IMC. Ya se mencionó que la prevalencia de EHGNA en la población general es del 25%, sin embargo, en pacientes obesos la prevalencia aumenta hasta 90% (Younossi, 2019).

#### - Diabetes Mellitus tipo 2

La federación internacional de la Diabetes reporta que más de 400 millones de personas padecieron diabetes en el 2015. La OMS estima que 90% de los pacientes con diabetes en el mundo presentan Diabetes Mellitus tipo 2. En 2012 causó aproximadamente 1.5 millones de muertes (Younossi, 2019).

En los Estados Unidos, 29.1 millones de personas tienen Diabetes Mellitus tipo 2, con un estimado de 8.1 millones sin diagnóstico. Adicionalmente 1.4 millones de casos nuevos son diagnosticados cada año. Actualmente más de 10% de los adultos de 20 años y más tienen este diagnóstico. Por su parte, en la población hispana, la tasa de Diabetes Mellitus tipo 2 depende del país de origen oscilando entre 8.5% en América central y Suramérica, 9.3% para los cubanos, 13.9% para los mexicanos y 14.8% para los puertorriqueños (Younossi, 2019).

La presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 está conectada con la obesidad, influenciando de manera directa e indirecta la prevalencia de EHGNA, ya que su presencia concomitante es de casi un 60%. Por otro lado, parece indicar que la Diabetes Mellitus Tipo 2 acelera el curso de EHGNA y podría actuar como predictor de fibrosis avanzada y mortalidad (Younossi, 2019).

#### - Factores ambientales

Hay otros factores de riesgo modificables, como el trabajo por turnos y viajes que se han identificado como circunstancias que alteran la alimentación y los ciclos de sueño y vigilia, promoviendo la adiposidad y beneficiando la aparición del Síndrome Metabólico y por asociación la EHGNA (Prieto-Ortiz et al., 2022).

## 2.2 Etiopatogenia

La EHGNA puede dividirse en 2 tipos diferentes. El primer tipo hace hincapié en la relación entre el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina como principal mecanismo fisiopatológico. El segundo tipo tiene una relación con patologías infecciosas que conducen al desarrollo de esteatosis hepática, como la Hepatitis C y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Pouwels et al., 2022).

Se han logrado varios avances en el entendimiento de la patogénesis, revelando la complejidad de esta en la que se ha identificado un modelo de "múltiples golpes" que incorpora múltiples procesos que conllevan a una lipotoxicidad, activación del sistema inmune innato e interacciones tisulares y ambientales en el marco de factores genéticos y factores de riesgo externos (Maurice & Manousou, 2018).

El desarrollo de la EHGNA tiene un componente genético importante según lo reportado en varios estudios. Existen algunas variables que se asocian con el riesgo de hígado graso, al ser responsables de codificar proteínas reguladoras del metabolismo de los lípidos hepáticos que llevan a la acumulación de grasa hepática y asociadas al desarrollo y progresión a la fibrosis, cuya expresión se desencadena por factores dietéticos y la adiposidad (Prieto-Ortiz et al., 2022). La tabla 2-1 enuncia algunos de los genes y sus polimorfismos (SNP) importantes en el desarrollo de la EHGNA.

**Tabla 2- 1:** Genes implicados en el desarrollo de la EHGNA

GEN	FUNCIÓN	POLIMORFISMO	COMENTARIOS
PNPLA3	Codifica una fosfolipasa que regula el metabolismo de los triglicéridos y retinoides	rs738409 – variación de sentido que inhibe la enzima	Mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática. Relacionada con origen étnico y prevalencia de hígado graso.
TM6SF2	Regula el contenido de lípidos en los hepatocitos codificando proteína transmembrana del RE asociado a la eliminación de VLDL.	rs58542926 (G>A) resulta en la variante E167K	Reducción de secreción de VLDL, reduce riesgo de enfermedad cardiovascular.
MBOAT7	Produce la enzima lisofosfatidilinositol (LPI) aciltransferasa, una proteína de la endomembrana que cataliza la producción de fosfatidilinositol		Asociado con el incremento de fibrosis en el contexto de EHGNA
GCKR	Codifica una proteína que actúa como inhibidor alostérico de la glucocinasa responsable de la homeóstasis de la glucosa	rs780094	Mayor nivel sérico de triglicéridos en ayunas en hígado graso
HSD17B13	Codifica la hidroxisteroide 17-deshidrogenasa	rs72613567	Polimorfismo de tipo protector, reduce el riesgo de hígado graso.

Tomado de: Prieto-Ortiz, J. E., Sánchez-Luque, C. B., & Ortega-Quiroz, R. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease part 1: general aspects, epidemiology, pathophysiology and natural history. In *Revista Colombiana de Gastroenterología* (Vol. 37, Issue 4, pp. 420–433). Asociación Colombiana de Gastroenterología. <https://doi.org/10.22516/25007440.952>

---

Estos factores genéticos y epigenéticos juegan un rol importante y su heredabilidad correspondería de un 20-70%. (T. Huang et al., 2020)

Por otro lado, la EHGNA se caracteriza por el acumulo excesivo de lípidos en el hígado, influenciado por el desequilibrio hepático en la entrada y salida de grasas, debido a cambios en el estilo de vida por el alto consumo calórico, sedentarismo -promoviendo la aparición de síndrome metabólico-, alteraciones hormonales y genéticas. Se llega a una acumulación de triglicéridos, ácidos grasos libres, ceramidas, y colesterol libre. Esto ocurre en el contexto de una importación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, una disminución de la exportación hepática de ácidos grasos libres -por una reducción de síntesis o secreción de VLDL-, o por una alteración de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos libres (Prieto-Ortiz et al., 2022).

Otra hipótesis que apoya el aumento de grasa hepática, es la lipogénesis de Novo, que se encontraría regulada al alza, siendo tres veces mayor en comparación con los pacientes control (Prieto-Ortiz et al., 2022).

La resistencia a la insulina desencadena múltiples eventos en el metabolismo de los lípidos, por ejemplo, al aumento de la lipólisis periférica, y la síntesis de los triglicéridos, una mayor captación de ácidos grasos libres y por tanto una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos que resulta en un cambio preferencial de los carbohidratos a la  $\beta$ -oxidación de AGL (Prieto-Ortiz et al., 2022).

Se ha sugerido que el desarrollo de EHNA se presenta en el marco de un proceso con dos pasos determinados. El primer paso, corresponde a la acumulación de lípidos en el hígado que aumentaría la resistencia a la insulina. El segundo paso, corresponde a los cambios celulares y moleculares que involucran al estrés oxidativo y la oxidación de ácidos grasos libres (Pouwels et al., 2022).

Sintetizando los procesos, los hepatocitos con depósitos lipídicos aumentados, se exponen continuamente a estrés que los llevan a causar muerte celular, apoptosis, inflamación y fibrosis, sostenidas por la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias, activando macrófagos, KCs y HSCs y sus interacciones con el endotelio, llevando a EHNA y una marcada respuesta inflamatoria que se perpetúa. Progresivamente, aumentan los depósitos de fibrosis y estadios posteriores (Huang et al., 2020; Maurice & Manousou, 2018).

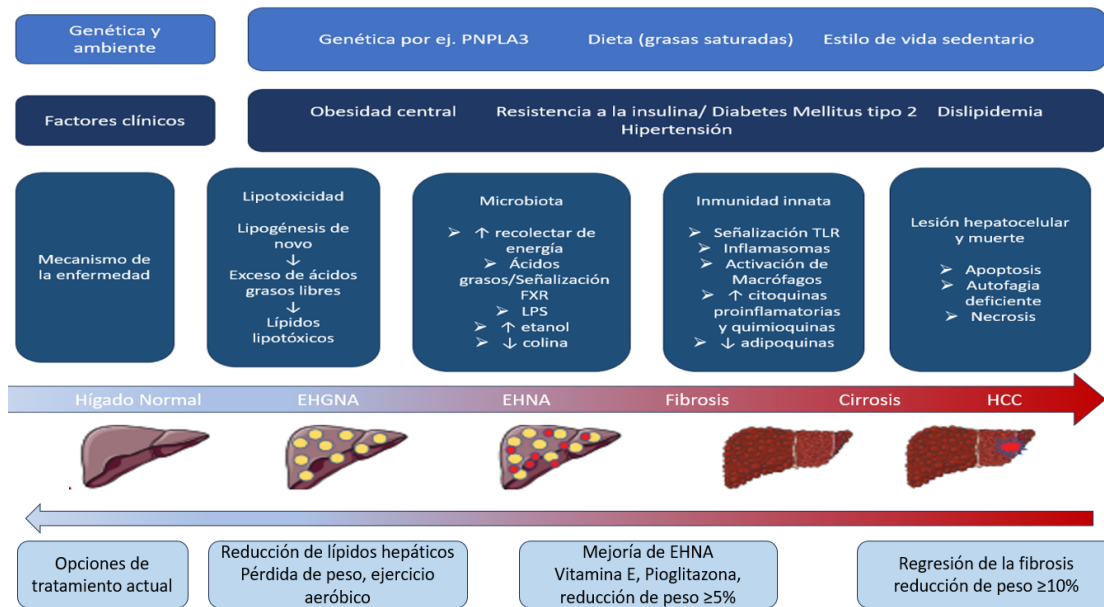
### 2.2.1 Breve mirada a la historia natural de la enfermedad

Se han identificado cuatro fases clínicas para la EHGNA. La fase 1 se caracteriza por esteatosis simple y puede ser descrita como "inofensiva", la fase 2 se caracteriza por el desarrollo de la inflamación y un proceso denominado *ballooning* hepatocelular que será descrito en el último capítulo -desarrollando EHNA-, la fase 3 se define por la presencia de EHNA con persistencia de la inflamación resultando en fibrosis hepática generando "cicatrices", y finalmente la fase 4 que determina la progresión a cirrosis y HCC (Fraile et al., 2021).

El daño hepatocelular se da por la formación de radicales libres generados por la inducción de lipoxigenasas microsomales del citocromo P450 a partir de los ácidos grasos libres; el cambio a  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres promueve la fosforilación oxidativa mitocondrial lleva a daño hepatocelular y fibrosis por la activación de procesos como el factor nuclear kappa B (NF-kB), aumento en la producción de citocinas e interacciones bioquímicas e intercelulares llevando a la activación reciproca de células de sistema inmune innato y células residentes y no residentes del parénquima hepático (Prieto-Ortiz et al., 2022).

El curso de progresión puede tomar varios años -un promedio de 7.7 años-, por lo que se confiere la posibilidad importante de evaluar e identificar a los pacientes que presentan riesgo de progresión para realizar un abordaje e impactar positivamente en sus desenlaces. 30% de los pacientes con EHGNA y EHNA presentan fibrosis progresiva, por otro lado, 20% de los pacientes con EHNA presenta regresión en un periodo entre 2.2 y 13.8 años (Younossi, 2019). Esquemáticamente, la historia natural de la enfermedad se representó en la figura 2-1.

**Figura 2- 1: Historia natural de la EHGNA**



Adaptada de: Maurice, J., & Manousou, P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease. In *CME GASTROENTEROLOGY* (Vol. 18).

## 2.3 Diagnóstico

Lo primero para realizar el diagnóstico de la EHGNA, es la exclusión de otras etiologías que podrían causar esteatosis y hepatopatías crónicas. Se debe excluir el consumo de alcohol excesivo -un consumo de alcohol mayor de 20 g/día para hombres y mayor a 10 g/día para mujeres-, consumo de fármacos o sustancias exógenas -hepatotóxicos durante 6 meses seguidos previo al estudio-. Por otro lado, pacientes con niveles elevados de ferritina y una saturación de hierro elevada debe llevar a investigar mutaciones -como C282Y HFE homocigoto o heterocigoto- y enfermedades autoinmunes (Prieto-Ortiz et al., 2022; Younossi et al., 2018).

### 2.3.1 Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con EHGNA no expresan síntomas, sin embargo, se ha reportado que algunos pueden quejarse de fatiga, dolor localizado en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia, acantosis nigricans y lipomatosis (Pouwels et al., 2022).

Claramente, uno de los retos de estos casos es saber cuándo sospechar EHGNA ya que gran parte de los pacientes son asintomáticos. La realización de un *screening* universal para EHGNA no se recomienda debido a limitaciones técnicas, sin embargo, las guías europeas recomiendan realizar el *screening* en pacientes con ultrasonido y enzimas hepáticas en pacientes con alto riesgo que presentan obesidad o síndrome metabólico; por otro lado, la asociación americana para el estudio de la enfermedad hepática (AASLD) debate la utilidad de estos *screening* en la ausencia de una terapia médica efectiva (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

### **2.3.2 Métodos de diagnóstico no invasivos en EHGNA**

Se han identificado técnicas en imagenología y de laboratorio -con biomarcadores séricos- que representan las modalidades no invasivas principales para responder el requerimiento del diagnóstico de la EHGNA. Su utilización responde a lo que dilucide, ya sea la detección de la esteatosis, predicción de EHNA o predicción del avance de la fibrosis (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

#### **2.3.2.1 Biomarcadores séricos**

Los biomarcadores séricos usados se consideran como la primera línea del *screening* propuesto por las guías europeas. Se propuso una escala denominada "Índice de Hígado Graso" (Fatty Liver Index, FLI), que varía en un puntaje de 0 a 100 que incluye IMC, circunferencia abdominal, triglicéridos, gamma glutamiltranspeptidasa. Si presenta un

---

puntaje  $<30$  es negativo y un puntaje  $\geq 60$  puntos es positivo (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

### 2.3.2.2 Imágenes diagnósticas

Dentro de las imágenes diagnósticas se encuentra el ultrasonido, el método de primera línea dentro de esta modalidad de diagnóstico. Su sensibilidad y especificidad es de 89 y 93% respectivamente.(Pouwels et al., 2022) Típicamente la esteatosis hepática se presenta como hiperecogénico -podría decirse "brillante"- dado el aumento de la interfaz acústica por la acumulación lipídica tisular, pero solo es visible cuando la esteatosis es  $>30\%$ . Se identifican 3 grados de esteatosis, el grado 1 con un aumento general de la ecogenicidad, grado 2 cuando la ecogenicidad hepática que oscurece las paredes ecogénicas de las ramas de la vena portal y grado 3 cuando la ecogenicidad hepática oscurece el límite diafragmático. La sensibilidad de este método se ve alterada cuando el IMC es  $>40\text{kg/m}^2$  y la variabilidad que se le confiere al ser operador dependiente (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

Otra modalidad de diagnóstico por la imagen es la Espectroscopia de Resonancia Magnética/Resonancia Magnética de Fracción de densidad grasa de protones (MRS/MR-PDFF), su limitación recae en su alto costo y la necesidad de resonadores específicos, así como la formación en la prescripción de los protocolos y análisis de los espectros. Tiene una fuerte correlación entre las puntuaciones y los hallazgos de MR-PDFF con una alta correlación con los hallazgos histopatológicos, mostrando una sensibilidad y especificidad de 86 y 83% respectivamente. Ante estos hallazgos y la reproducibilidad de sus datos, se ha propuesto como el *gold standard* -el patrón de referencia- para el abordaje no invasivo para la respuesta al tratamiento en estadios tempranos de la EHNA (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

### **2.3.3 Métodos de diagnóstico no invasivos para la EHNA**

#### **2.3.3.1 Biomarcadores séricos**

Las enzimas aminotransferasas (ALT y AST) deben considerarse como las primeras pruebas de laboratorio en el contexto de la EHGNA y EHNA, sin embargo, en esta última no tienen un gran rendimiento. De hecho, se ha encontrado que en pacientes con EHNA tienen niveles de ALT normales en un 11% contra 29% de pacientes con niveles alterados, evidenciando una sensibilidad del 50% y especificidad del 61%. (10) Por otro lado, marcadores inflamatorios como ferritina y Proteína C Reactiva (PCR) son importantes en el contexto de EHNA, un número de estudios mostró que los niveles de IL-6 e IL-8 se correlacionaron estrechamente con procesos inflamatorios intrahepáticos, pero no tienen importancia en cuanto a la progresión de la enfermedad. Así mismo la progresión puede verse según los niveles circulantes de Citoqueratina 18 (CK-18) con una sensibilidad de 66-75% y especificidad de un 77-82% (Papatheodoridi & Cholongitas, 2019).

#### **2.3.3.2 Marcadores de fibrosis**

Los marcadores serológicos para evaluar la fibrosis hepática se pueden dividir en marcadores indirectos -reflejando alteraciones de la función hepática como por ejemplo niveles de transaminasas y de plaquetas- y marcadores directos -mediciones en la deposición de componentes de la matriz extracelular-. En un futuro, los marcadores cinéticos permitirían abordar los cambios dinámicos evidenciando la tasa de síntesis de colágeno hepático en pacientes con EHGNA (Younossi et al., 2018).

### **2.3.4 El Diagnóstico Histopatológico**

La biopsia de hígado es la técnica definitiva para el diagnóstico y clasificación de la EHGNA, cuyo rol de la histopatología es establecer un diagnóstico, caracterizar las

---

lesiones hepáticas, correlacionar esas lesiones con desenlaces clínicos en un contexto de historia natural de la enfermedad. (Younossi et al., 2018)

Hay una serie de características histopatológicas que deben evaluarse en un espécimen. Primero, la acumulación de triglicéridos y lípidos en los hepatocitos; segundo la lesión hepatocelular en las localizaciones centrolobulillares según la zona acinar; tercero, el daño en el citoesqueleto mostrado como *ballooning* hepatocelular; cuarto, la inflamación parenquimatosa y las células que predominan; y finalmente, el grado de fibrosis perisinusoidal (Younossi et al., 2018). Cada una de estas características será abordada con mayor detenimiento en el próximo capítulo.

Como ayuda para la caracterización de estas lesiones, los patólogos del Instituto Nacional de Salud en su comité para EHNA (NIH NASH CRN) desarrolló un sistema de gradación denominado el "*NAFLD Activity Score*" (NAS), el cual asigna un grado numérico para cada característica clasificando la severidad de la esteatosis de 0 a 3, *ballooning* hepatocelular de 0 a 2, e inflamación lobular de 0 a 3, con una puntuación total de 0 a 8. Últimamente, se ha refinado este sistema de clasificación denominándolo el SAF score, un sistema similar que separa el grado de esteatosis (S), la actividad necro inflamatoria (A) y la diferenciación en la granularidad (Younossi et al., 2018).

La mayor característica reproducible es la fibrosis que se puntúa por separado en 5 grados. El grado 0 sin fibrosis, grado 1 fibrosis centrolobular, grado 2 fibrosis centrolobular y periportal, grado 3 puentes fibróticos y grado 4 cirrosis (Younossi et al., 2018).

## 2.4 Manejo

Su tratamiento consiste en una serie de manejos conservadores y quirúrgicos. Muchas veces el tratamiento de estos pacientes consiste en intervenciones multidisciplinarias entre las que se pueden identificar impactos en los estilos de vida y el tratamiento de comorbilidades (Pouwels et al., 2022).

### **2.4.1 Estrategias no farmacológicas**

La prevención primaria es el pilar del tratamiento en estos pacientes, teniendo en cuenta las comorbilidades que presentan estos pacientes como síndrome metabólico, obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2, evitar al máximo su aparición evitaría la presentación de la EHGNA y sus complicaciones. La prevención secundaria es relevante en cuanto a pacientes que ya presentan las comorbilidades y factores de riesgo (Powell et al., 2021).

Se ha evidenciado y se trabaja actualmente, con una combinación de metas de tratamiento -como ajustes en los estilos de vida, aumentos en la actividad física, evitar el consumo de cigarrillo y alcohol-, con impactos positivos en el desenlace de los pacientes. Los cambios dietarios se han encaminado a una reducción de la ingestión calórica y de comidas con índices glicémicos aumentados, aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, omega-3, fibra y fuentes de proteína como las carnes blancas. Por otro lado, se ha evidenciado que el tratamiento dietario en combinación con la ingesta regular de vitamina E 800 UI al día reversa la Esteatohepatitis y reduce la esteatosis hepática (Pouwels et al., 2022).

La pérdida de peso también es un pilar importante del manejo en los pacientes. Se evidencia que influencia la reducción de las pruebas bioquímicas, la histología hepática, impacta los niveles de insulina sérica y mejora la calidad de vida en estos pacientes (Pouwels et al., 2022).

### **2.4.2 Estrategias farmacológicas**

La terapia farmacológica debería considerarse en pacientes que fallan al alcanzar una pérdida de peso significativa y cambios en el estilo de vida saludables que permitan impactar en la fisiopatología de sus comorbilidades. Es debatible sobre la eficacia y

seguridad de la farmacoterapia en la EHNA, así como la amplia variación de recomendaciones en las distintas guías. Por su parte, la farmacoterapia debe individualizarse según las necesidades de cada paciente (Huang et al., 2020).

Las guías europeas establecen recomendaciones sobre la consideración de terapias farmacológicas incluyendo EHNA progresiva con puentes fibróticos y/o cirrosis, EHNA en estadio temprano con alto riesgo de progresión de la enfermedad -Edad >50 años, múltiples factores de riesgo metabólicos y elevación de ALT- y pacientes con EHNA activa con marcadores necro-inflamatorios (Huang et al., 2020).

Para los pacientes con Diabetes Mellitus, medicamentos como el liraglutide y la pioglitazona han demostrado una mejoría en la sensibilidad de la insulina, mejora los niveles de aminotransferasas y el grado de esteatohepatitis. Como se abordó previamente la vitamina E también puede ser usada para mejorar la esteatosis, la inflamación y aporta para la resolución de EHNA por sus efectos antioxidantes. En contraste, la metformina y las estatinas no han mostrado una mejoría en los desenlaces de la EHGNA (Huang et al., 2020).

### **2.4.3 Manejo quirúrgico**

La cirugía bariátrica presenta una alternativa para pacientes con obesidad severa (IMC  $\geq 40$  o  $\geq 35$  con comorbilidades) que no presenten una respuesta a los cambios en el estilo de vida o las medidas farmacológicas. Tienen indicaciones y contraindicaciones específicas (Huang et al., 2020).

El trasplante hepático en pacientes con EHGNA, presenta un desafío dado su IMC elevado y riesgo metabólico, afectando directamente el tiempo intraoperatorio, mayores tiempos de estadía hospitalaria y riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud y eventos cardiovasculares. El problema, es que el trasplante hepático por sí solo, no impacta las comorbilidades o eventos metabólicos que llevaron a desarrollar la esteatosis hepática (T. Huang et al., 2020).

#### **2.4.4 Nuevos paradigmas en el tratamiento**

Se están desarrollando múltiples medicamentos con diferentes mecanismos de acción cuyas dianas terapéuticas son el metabolismo de los lípidos, las vías inflamatorias y profibróticas (Powell et al., 2021).

La FDA está considerando entre otros, dos desenlaces histológicos para la aprobación condicional de agentes terapéuticos, que son la mejoría de la EHNA sin empeorar la fibrosis y la mejoría de la fibrosis en un grado o más sin empeorar la EHNA (Powell et al., 2021).

No es competencia del presente trabajo ahondar sobre los estudios que hoy por hoy vuelcan sus esfuerzos en encontrar nuevas alternativas de manejo farmacológico para impactar en el desarrollo de la EHGNA y su historia natural, sin embargo, vale la pena mencionar que desde un enfoque multidisciplinario se están abordando estos retos y se están alcanzando paradigmas basados en hallazgos fisiopatológicos de esta enfermedad.

### **3. CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LA EHGNA Y EHNA**

Finalmente, se abordarán los cambios morfológicos a nivel histológico y anatómico en el hígado tras el establecimiento de la EHGNA y su progresión a EHNA. Estos cambios morfológicos tienen un impacto en el funcionamiento hepático y explican las características fisiopatológicas que condicionan la aparición de síntomas e impactan la vida de los pacientes.

La EHGNA es un término que abarca un rango amplio de hallazgos clínico-patológicos. De este modo, actúa como un continuo en el tiempo desde el inicio de su historia natural, donde se pueden identificar histológicamente características como esteatosis hepática sin inflamación, esteatosis hepática con inflamación leve, posteriormente cambios necroinflamatorios representados por lesiones hepatocelulares y posterior desarrollo de fibrosis (Powell et al., 2021).

#### **3.1 Primeras etapas: bases moleculares de la EHGNA**

Se ha evidenciado cómo el hígado posee un rol importante en el metabolismo en general, destacándose el metabolismo lipídico. Así mismo, es un tejido especializado compuesto de diversas poblaciones celulares que se pueden clasificar en parenquimatosas -Los hepatocitos- y no parenquimatosas -LSCEs, KCs, HSCs-, cada una con funciones específicas y cuyas interacciones influyen en el desarrollo de la enfermedad (Nassir, 2022).

Cada proceso y ruta metabólica está estrechamente regulada por la interacción entre hormonas, receptores nucleares y factores de transcripción. Cuando existe una disrupción en uno o más de estos mecanismos se precipita la acumulación progresiva de lípidos secundario a un desequilibrio entre la captación y excreción de éstos, cambios regulados por cuatro vías principales a saber: la captación de lípidos circulantes, la lipogénesis de Novo, la oxidación de ácidos grasos y la exportación de lípidos en VLDL (Ipsen et al., 2018).

### 3.1.1 Captación de Lípidos

Es un proceso dependiente de difusión pasiva -en menor medida- y de los transportadores de ácidos grasos principalmente, las proteínas de transporte de ácidos grasos (FATP) - donde en el hígado se destacan FATP2 y FATP5-, el clúster de diferenciación 36 (CD36) y caveolinas, que se ubican en la membrana plasmática del hepatocito (Ipsen et al., 2018).

Los ácidos grasos de la dieta se absorben en el intestino delgado, se ensamblan en quilomicrones y se secretan al torrente sanguíneo y posteriormente, se almacenan en tejido adiposo y otra parte llega al hígado. En la EHGNA se estima que el 15% de los ácidos grasos hepáticos derivan de la dieta, 59% derivan de la circulación y 26% derivan de la lipogénesis de novo (Nassir, 2022).

La liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo ocurre bajo el control de la lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL), la lipasa hormono-sensible y la lipasa monoglicérido. En el contexto de la resistencia a la insulina que presentan la mayoría de los pacientes con comorbilidades, se aumenta la lipólisis del tejido adiposo y la liberación de ácidos grasos a la circulación. El hígado capta estos ácidos grasos mediante los mecanismos mencionados (Nassir, 2022).

La sobreexpresión de FATP2 se ha asociado con un incremento en la absorción de lípidos en seres humanos (Nassir, 2022). Así mismo, una disminución en la expresión de FATP5 en estudios en murinos reduce la recaptación de ácidos grasos y se correlaciona con disminución del contenido de triglicéridos y la reversa de la esteatosis hepática (Ipsen et al., 2018). Los niveles de FATP5 se correlacionan inversamente con los hallazgos

histológicos de EHNA sobre todo en sus estadios tempranos (Bass, 1990; Ipsen et al., 2018; L. Zhu et al., 2011).

Por su parte, el CD36 facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga y está regulada por PPAR $\gamma$ , este se relaciona estrechamente con el desarrollo de EHNA, según lo evidenciado en modelos en murinos ya que al inducir un aumento en su expresión se correlaciona con una mayor captación de ácidos grasos por parte de los hepatocitos. Así mismo, el grado de esteatosis hepática en pacientes con obesidad mórbida se relaciona con un aumento de mRNA CD36 (Ipsen et al., 2018; Nassir, 2022).

La expresión de CD36 en los hepatocitos es débil en condiciones normales. Un aumento en los niveles de triglicéridos y una exposición prolongada a ácidos grasos libres se correlaciona con un aumento en su expresión. El gen CD36 contiene un elemento de respuesta a la proliferación de peroxisomas modificada por PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  y también induciendo su expresión mediante receptores nucleares como receptor hepático X (LCR) y el receptor de pregnano X (PXR) (Rada et al., 2020).

Otras células residentes hepáticas expresan CD36. De acuerdo con esto, se ha encontrado que KCs que expresan CD36 -secundario a una dieta rica en lípidos- pueden contribuir a la protección contra la inflamación en la esteatosis hepática. Por su parte, HSCs activas presentan CD36 mediada por la oxidación de LDL, lo que promueve la síntesis de matriz extracelular -y por consiguiente, a largo plazo, un aumento de la fibrosis- (Rada et al., 2020).

Además, se han identificado también nueve proteínas de unión a ácidos grasos (FABPs) con diversas distribuciones en el cuerpo. FABP1 se encuentra principalmente en el hígado, donde participa en el transporte, almacenamiento y uso de ácidos grasos y sus derivados de acil-CoA. Estas proteínas ejercen un efecto protector contra la lipotoxicidad al facilitar la oxidación de ácidos grasos o su incorporación a triglicéridos (Ipsen et al., 2018).

### 3.1.2 Lipogénesis de Novo

Corresponde al proceso de síntesis de nuevos ácidos grasos desde el acetil-CoA. El acetil-CoA se convierte a malonil-CoA por medio de la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC) (Ipsen et al., 2018). En los mamíferos la ACC se encuentra en dos isoformas principales, ACC1 y ACC2. ACC1 es la principal reguladora del proceso en el hígado, siendo inactivada vía fosforilación oxidativa en un proceso dado por la proteinquinasa activada por AMP (AMPK), también se inactiva según los niveles de malonil-CoA y palmitoil-CoA, se activa por el citrato (Nassir, 2022).

El malonil-CoA inhibe la palmitoil-CoA transferasa 1 (CPT1), que se encarga de regular el transporte de ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria para su B-oxidación (Nassir, 2022).

Posteriormente, el malonil-CoA se convierte a ácido palmítico por medio de la sintasa de ácidos grasos (FASN) (2,3). Este ácido graso sufre una serie de procesos de desaturación, elongación y esterificación antes de ser almacenado como triglicérido o ser exportado como VLDL (Ipsen et al., 2018).

Múltiples factores de transcripción controlan la expresión de enzimas involucradas en la lipogénesis de Novo incluyendo la proteína 1 de unión regulada por esteroides (SREBP-1), la proteína de unión en respuesta a carbohidratos (ChREBP) y los receptores hepáticos X (LXRs) (Nassir, 2022).

La actividad de SREBP1 se regula al alza por la señalización de insulina -aunque esto permanece como objeto de debate-. Hay una secreción proteolítica de una forma activa de SREBP1c desde la membrana del aparato de Golgi -interacción de la proteína activada por el clivaje de SREBP (SCAP) y el gen inducido pro insulina (INSIG), donde su forma inmadura reside promoviendo su translocación al núcleo promoviendo la transcripción de genes lipogénicos (Sanders & Griffin, 2016).

La activación de SREBP1c ocurre mediante dos vías de disminución del receptor de insulina que involucran la acción de fosfatidilinositol 2 quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (PKB), una llevada a la fosforilación de SREBP1c y otra mediante la activación de LXR (Sanders & Griffin, 2016).

La expresión de SREBP1c se evidencia en pacientes con EHGNA. Se ha encontrado que su ablación promueve la regulación al alza compensatoria de SREBP2, llevando a un aumento en la síntesis de colesterol hepático y su acumulación. La característica resistencia a la insulina es influida de manera indirecta por la expresión elevada de SREBP1c ya que al inducir la lipogénesis y la acumulación subsecuente de diacilgliceroles lleva a interferir la señalización de insulina (Ipsen et al., 2018).

La activación de ChREBP, se da en el aumento postprandial de glucosa en su llegada a los hepatocitos. La tasa de glicólisis en los hepatocitos aumenta por acción de GLUT2 -al intentar mantener equilibrio de las concentraciones de glucosa en el citosol-. La regulación de ChREBP es dada por la desfosforilación de Ser196 y otras PKA o AMPK llevando a la disociación de su precursor en el citosol y su translocación al núcleo para la activación de genes que contienen el elemento de respuesta a carbohidratos (ChoRE), su regulación aún no ha sido dilucidada por completo (Sanders & Griffin, 2016).

Así pues, ChREBP tiene papeles cruciales en el metabolismo de la glucosa y los lípidos como se ha evidenciado en estudios en murinos, donde su bloqueo reduce la síntesis de ácidos grasos hepáticos en un 65%, pero promueve la resistencia a la insulina, retrasa la depuración de glucosa e induce intolerancia a carbohidratos simples. Esto podría indicar que niveles elevados de ChREBP en el contexto de EHGNA, podrían ser mecanismos compensatorios para evitar la progresión a EHNA (Ipsen et al., 2018).

De este modo, la acumulación lipídica en la EHGNA puede ser explicada también por la lipogénesis de Novo pudiendo constituir una diana terapéutica importante. Sin embargo, el bloqueo y la regulación a la baja de algunas enzimas podrían exacerbar la enfermedad y llevar a EHNA y un deterioro metabólico al empeorar la acumulación de especies lipídicas citotóxicas (Ipsen et al., 2018).

### **3.1.3 Oxidación de ácidos grasos**

Es un proceso controlado por PPAR $\alpha$  y ocurre principalmente en la mitocondria, donde provee una fuente de energía para la generación de ATP en situaciones en las que las concentraciones de glucosa son bajas (Ipsen et al., 2018).

Los ácidos grasos de cadenas cortas y medias pueden difundirse de manera libre a la matriz mitocondrial. Por el contrario, aquellos ácidos grasos que poseen cadenas largas se activan mediante la acil-coA sintasa de cadena larga en la membrana mitocondrial externa. En el extremo externo de la membrana mitocondrial interna una molécula de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) transfiere los grupos acil de acil-CoA a carnitina para formar acilcarnitina. De este modo, la proteína transportadora carnitina-acilcarnitina translocasa facilita el transporte de acilcarnitina a través de la membrana mitocondrial interna (Nassir, 2022).

En la matriz mitocondrial, CPT2 convierte la acilcarnitina a carnitina y acil-CoA. Dentro de la mitocondria, este último, se degrada mediante ciclos de B-Oxidación en los que se identifican cuatro reacciones (Nassir, 2022).

La primera reacción involucra la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena muy larga (VLCAD) asociada a la membrana, la segunda reacción es la hidratación de los enlaces dobles 2,3 por la 2-enoil-CoA hidratasa -asociadas a la subunidad a de la proteína trifuncional mitocondrial en la membrana (MTP)-, la tercera reacción de deshidrogenación de los ésteres de 3-hidroxi acil-CoA secundario a las deshidrogenasas de 3.hidroxi-acil-CoA -subunidad a de MTP asociada a membrana que contiene LCHAD- y finalmente, la cuarta reacción que corresponde a la liberación de acetil-CoA por las tiolasas 3-ceto acil-CoA. El NADH y FADH<sub>2</sub> producido por la  $\beta$ -oxidación y el ciclo de los ácidos tricarbóxicos son usados en el sistema de fosforilación oxidativa para general ATP junto a la transferencia de electrones en la cadena respiratoria (Nassir & Ibdah, 2014).

La B-oxidación hepática, provee cuerpos cetónicos -acetoacetato y B-hidroxiacetato-, que actúan como combustible importante para órganos extra-hepáticos como el cerebro cuando los niveles de glucosa están bajos (Nassir & Ibdah, 2014).

La activación de PPAR $\alpha$  induce la transcripción de genes que se relacionan con la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, peroxisomas y citocromos, reduciendo los niveles lipídicos en el hígado (Ipsen et al., 2018). PPAR $\alpha$  forma un heterodímero con RXR,

que se une a secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta para la proliferación de peroxisomas (PPRE), promoviendo la transcripción de genes previamente descrita (Nassir & Ibdah, 2014). Se ha evidenciado que los niveles de PPAR $\alpha$  no difieren entre pacientes con esteatosis, pero en pacientes con EHNA sus niveles estaban reducidos, lo que contribuye de manera directa a una mayor capacidad de unión de ADN de la quinasa 1 N-terminal c-Jun (JNK1) y factor nuclear kappa-B (NF-kB), promoviendo la inflamación hepática (Ipsen et al., 2018).

Un aumento en la oxidación de ácidos grasos podría actuar como un mecanismo adaptativo en pacientes con EHGNA, en un intento por reducir la sobrecarga de lípidos y, por consiguiente, la lipotoxicidad, pero también produce especies reactivas de oxígeno y sobrepasaría a largo plazo la capacidad del sistema de defensa antioxidante induciendo aún más el estrés oxidativo (Ipsen et al., 2018).

Los procesos de alteración en la estructura y función mitocondriales que inducen lesiones a nivel celular y tisular serán abordados en apartados posteriores del presente capítulo.

### 3.1.4 Exportación de lípidos

Las VLDLs son complejos que contienen lípidos y proteínas, que sirven como vehículos de transporte para la exportación de lípidos desde los hepatocitos. Se componen por una monocapa externa de fosfolípidos y colesterol no esterificado. en un núcleo. En su superficie, se encuentra una molécula de apoB100 -entre otras moléculas como apoC-III y apoA-I-. Su tamaño varía entre 35 a 100 nm (Sanders & Griffin, 2016).

Su producción se divide en dos pasos con la translocación inicial de apoB100 a través de la membrana del RE, en cuyo proceso interactúa con la proteína de transferencia de triglicéridos (MTTP) que lleva a la lipidación del polipéptido de apoB100 -inhibiendo su degradación-. Posteriormente, el proceso de lipidación se da mediante la fusión con gotas lipídicas neutrales -donde sería crucial la acción de apo-CIII- en la luz de RE por la transferencia de triglicéridos por las MTTP (Ipsen et al., 2018; Sanders & Griffin, 2016).

La transcripción génica de MTTP está regulada al alza por PPAR $\alpha$  y un aumento en la expresión de MTTP se continua con un cambio en la secreción de apoB100, pero una

disminución paradójica en los niveles de triglicéridos circulantes posiblemente secundario a una inhibición de apoCIII inducida por PPAR $\alpha$ , promoviendo la depuración de lipoproteínas asociadas a apoB100 (Ipsen et al., 2018).

Las VLDLs son transportadas desde el RE al aparato de Golgi mediante unas vesículas de transporte específicas de VLDLs (VTVs). Una vez en el aparato de Golgi, la apoB100 se glucosila y fosforila, se adhieren apoA-I y otros lípidos mientras transita. Por último, se secretan al espacio de Disse -vía fusión de vesículas secretoras con la membrana plasmática sinusoidal- y desde allí entran a la circulación (Sanders & Griffin, 2016).

Los altos niveles de insulina en el estado postprandial disminuyen la producción de VLDL hepático, favoreciendo la actividad dietaria de quilomicrones en la periferia, sin embargo, pacientes con resistencia a la insulina con EHGNA desarrollan la lipogénesis de Novo sin inhibir la producción de VLDL, por consiguiente, la secreción de VLDL está aumentada en el contexto de EHGNA relacionando su secreción con los niveles de triglicéridos intracelulares. Se ha evidenciado que cuando el contenido graso hepático excede el 10% -sobrepasando los mecanismos compensatorios para evitar la acumulación lipídica excesiva- la secreción de VLDL y triglicéridos entra en una meseta (Ipsen et al., 2018).

### **3.2 La acumulación lipídica: formación de gotas lipídicas**

Las gotas lipídicas (LDs) son estructuras que almacenan lípidos de forma transitoria. El hígado tiene la capacidad de formar gotas lipídicas en el contexto del ayuno nocturno, en las que se acomodan los ácidos grasos derivados de la lipólisis del tejido adiposo periférico. Su composición es diferente entre los distintos tipos celulares hepáticos, de modo que en los hepatocitos tienen LDs con núcleos ricos en triglicéridos, las HSCs poseen LDs que almacenan vitamina A en forma de esteres de retinol (Alves-Bezerra & Cohen, 2018).

Las LDs en los hepatocitos están delimitadas por una capa de fosfolípidos -fosfatidilcolina principalmente- que forman una monocapa y proteínas alrededor del núcleo de triglicéridos. Posee enzimas reguladoras como CTP-fosfocolina citidiltransferasa (CCT) actúa como reguladora en la vía Kennedy para la biosíntesis de fosfatidilcolina. Así mismo

las enzimas para la síntesis de lípidos como ACSL3 y DGAT2, que regulan la formación, expansión y contracción de las LDs, (Alves-Bezerra & Cohen, 2018).

En cuanto a las proteínas que las componen, la mayoría son proteínas de la superfamilia de perilipina (PLIN1-5), de las cuales PLIN 2 y PLIN3 son expresadas en su mayoría en los hepatocitos (Alves-Bezerra & Cohen, 2018).

Las LDs provienen del Retículo Endoplasmático, donde una serie de enzimas de biosíntesis de lípidos neutrales se localizan - enzimas como Glicerol-3fosfato aciltransferasa (GPAT)- que catalizan el primer paso de la vía del glicerol-3-fosfato, el principal proceso que lleva a la síntesis de triglicéridos en la mayoría de las células. El GPTA acila el glicerol 3-fosfato y el acetil-CoA para generar ácidos lisofosfatídicos, que se convierten en ácidos fosfatídicos por la enzima 1-acil glicerol-3-fosfato aciltransferasa, luego las enzimas LPIN (lipina) defosforilan los ácidos fosfatídicos para formar diacilgliceroles que se transforman en triglicéridos por acción de las enzimas diacilglicerol aciltransferasas (DGTAs) (Filali-Mouncef et al., 2022).

El proceso de nucleación de las LDs inicia con la formación de un lente lipídico entre las dos hojas de la membrana del RE que se origina por la acumulación de triglicéridos -en interacción con proteínas localizadas en la membrana del RE como FITM/FIT y BSCL2/seipina, en procesos aún en estudio. El crecimiento de las LDs se caracteriza por el proceso de maduración en la que difusión de moléculas conlleva a la fusión de LDs inmaduras. Finalmente, este fenómeno de coalescencia -caracterizado por la unión progresiva de LDs- lleva a la transferencia de triglicéridos desde el RE hacia las LDs mediante sitios de contacto en la membrana o síntesis local en la superficie de las gotas (Filali-Mouncef et al., 2022).

La acumulación de triglicéridos en LDs proviene de una síntesis aumentada de triglicéridos, una formación mayor de LDs y su menor catabolismo. En condiciones fisiológicas, el hígado almacena 5% de los lípidos en forma de triglicéridos e las LDs, sin embargo, cuando existe obesidad y otros estadios que influyen en un metabolismo lipídico alterado, existe una mayor acumulación de LDs en el hígado y el desarrollo de la esteatosis y EHGNA (Nassir, 2022).

La liberación de ácidos grasos desde los triglicéridos es regulada por lipasas citosólicas -principalmente ATGL- o a través de la autofagia de las LDs -proceso mediado por la

degradación de PLIN2-. Adicionalmente, se debe destacar que la liberación de ácidos grasos desde las LDs regula la  $\beta$ -oxidación inducida por PPAR $\alpha$  mediante su acción sobre SIRT1. La pérdida de ATGL condicionaría la esteatosis hepática (Nassir, 2022).

Las LDs actúan como organelos dinámicos involucrados en gran cantidad de procesos celulares más allá del almacenamiento de lípidos (Nassir, 2022).

Se han descrito distintos tipos de autofagia en los hepatocitos: la macroautofagia -lipofagia- en la que las LDs y otros organelos se fagocitan en autofagosomas, se fusionan con lisosomas y generan un autolisosoma. Luego de la hidrólisis, los productos lipídicos son liberados al citosol y reciclados para otros procesos celulares. La formación de ese autofagosoma recae en receptores asociados con proteínas relacionadas con autofagia (ATGs). En segundo lugar, la microautofagia, donde pequeñas vesículas se originan desde invaginaciones de los lisosomas y median la fagocitosis de componentes citosólicos. Finalmente, la autofagia mediada por chaperonas en la que se reconocen ciertas proteínas para su degradación lisosomal (Alves-Bezerra & Cohen, 2018).

La lipofagia es estimulada durante el ayuno, llevando a la liberación de ácidos grasos al citosol luego de la fragmentación de triglicéridos, en un proceso regulado por la proteína Rab7 que reconoce las LDs y media su fagocitosis por los autofagosomas (Alves-Bezerra & Cohen, 2018; Schroeder et al., 2015).

Una disminución en la autofagia se relaciona con EHNA. Múltiples factores influyen en la alteración de estos procesos, evidenciándose una alteración en la composición de la membrana lipídica en dietas con alto contenido lipídico que afecta la función de las enzimas lisosomales. A su vez, los defectos de la autofagia mediada por chaperonas en la que se altera la función mitocondrial y la  $\beta$ -oxidación, se aumenta la expresión de enzimas lipogénicas y la falta de degradación de PLIN2 y PLIN3 (Alves-Bezerra & Cohen, 2018; Filali-Mouncef et al., 2022; Schneider et al., 2014).

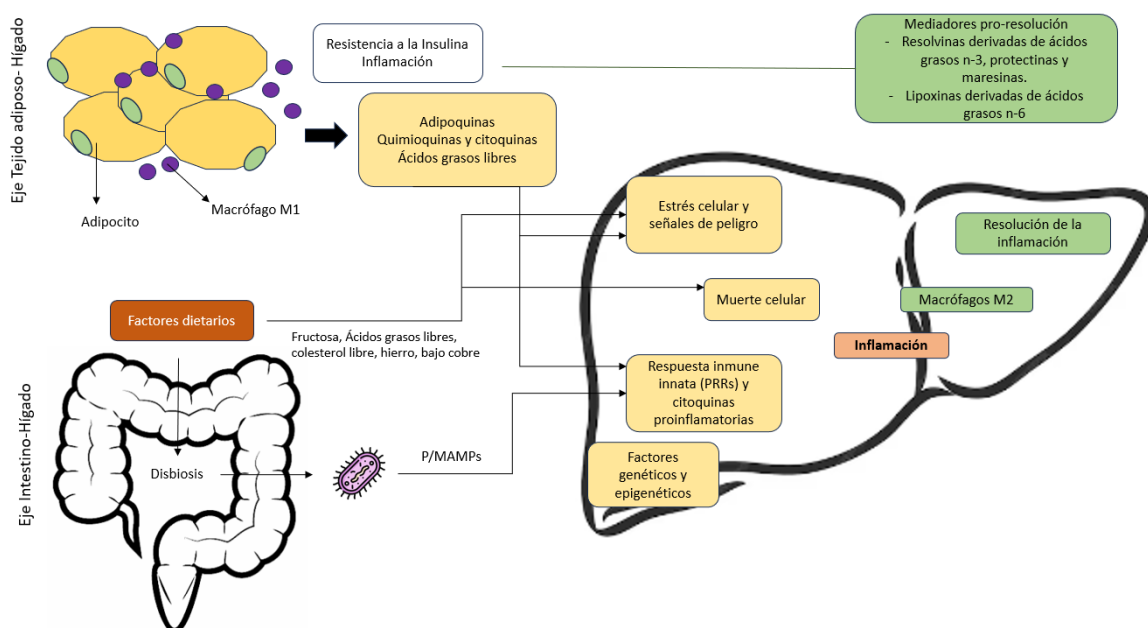
### **3.3 El punto de quiebre: progresión a EHNA**

El espectro de la esteatosis hepática se clasifica en dos categorías que se han tratado a lo largo del trabajo: la esteatosis simple -presente en el EHGNA, donde solo se observa esteatosis hepatocelular- y la EHNA que se caracteriza por esteatosis acompañada por reacciones necroinflamatorias (Takahashi & Fukusato, 2014). La información actual sugiere que la EHGNA es una patología benigna sin secuelas clínicas importantes y la EHNA es relevante en cuanto a pronóstico(De & Duseja, 2020).

Es claro que algunos pacientes con EHGNA puede progresar a EHNA y a fibrosis avanzada en el desarrollo de cirrosis, sin embargo, pacientes con EHNA también pueden regresar a EHGNA en el tiempo. De este modo, la presencia de características histológicas propias de cada una provee información crucial para el pronóstico y su correlación con características clínicas específicas. Los conceptos actuales sugieren un ciclo dinámico entre EHGNA y EHNA en las etapas tempranas de la esteatosis. Se ha evidenciado que un 80% no progresan a estadios de fibrosis leve, sin embargo, aproximadamente 20% de los casos tienen una rápida progresión a fibrosis avanzada y cirrosis, siendo en su mayoría pacientes con EHNA (De & Duseja, 2020).

Ya se analizaron los factores que determinan las características morfológicas de la EHGNA, pero su progresión a EHNA -presente en aproximadamente un tercio de los pacientes (Takahashi & Fukusato, 2014)- posee unas particularidades que conducen al desarrollo de inflamación aguda y crónica y una interacción entre las células hepáticas residentes. Los procesos de inflamación y resolución de la misma se resumen en la figura 3-1.

**Figura 3- 1:** Inicio y resolución de la inflamación en la EHNA



Adaptado de: Schuster, S., Cabrera, D., Arrese, M., & Feldstein, A. E. (2018). Triggering and resolution of inflammation in NASH. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 349–364). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>

### 3.3.1 Producción de Especies Reactivas de Oxígeno y el papel de la mitocondria

La mitocondria es el lugar principal de producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), aproximadamente un 90%. Una fracción de electrones se escapa de la cadena transportadora de electrones durante la producción de ATP y reaccionan con el oxígeno formando ROS. En condiciones fisiológicas, cerca de 1-2% del consumo de oxígeno mitocondrial resulta en producción de ROS que actúan como moléculas de señalización siendo inactivadas mediante mecanismos antioxidantes no enzimáticos -como el ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, glutatión, carotenoides y flavonoides- y enzimáticos -como superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT)- (Nassir, 2022).

Cuando existe una producción excesiva de ROS, se excede la capacidad de los mecanismos antioxidantes y, por consiguiente, se causa daño a componentes celulares

como los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos -especialmente ADN mitocondrial-, llevando a estrés oxidativo y apoptosis (Nassir & Ibdah, 2014).

Evidencia reciente sugiere que la remodelación continua de la producción energética mitocondrial, expresión génica y su morfología juega un papel crucial en la patogénesis de la EHGNA/EHNA. La alteración en la producción energética mitocondrial se debe a una oxidación de lípidos incompleta, que lleva a una acumulación de sustancias lipotóxicas que desencadenan la inflamación y una señalización alterada de la insulina (Sunny et al., 2017).

Por otro lado, alteraciones morfológicas mitocondriales, cambios en la cadena de transporte de electrones y defectos en la producción de ATP se han identificado en EHGNA, así como altos niveles de ROS y otros mediadores inflamatorios. Durante la obesidad y la resistencia a la insulina hepática, la sobrecarga de ácidos grasos libres y la inducción sostenida del ciclo de los ácidos tricarbóxicos en la mitocondria actúan como un mecanismo metabólico que acelera el estrés oxidativo, la inflamación y la progresión a EHNA (Sunny et al., 2017).

La producción excesiva de ROS en la mitocondria empeora los cambios estructurales en sus membranas, proteínas, ADN mitocondrial e induce los mecanismos de control mitocondriales (MQC). Los MQC incluyen biogénesis, fisión, fusión -estos tres mecanismos buscan preservar la función y estructura mitocondrial mediante antioxidantes, mecanismos de reparación de ADN, el plegamiento proteico y la degradación - y mitofagia -mediante el reconocimiento de mitocondrias severamente afectadas en su estructura y función, cuya activación continua lleva a la activación del inflamosoma- (Nassir, 2022).

### **3.3.2 El papel del Retículo Endoplasmático**

La falta de ATP puede llevar a una afección de la función del RE en el que se producen proteínas no empaquetadas que se acumulan en este organelo, desencadenando la respuesta a proteínas no plegadas (UPR) la cual es una respuesta adaptativa para proteger y disminuir el estrés del RE. En ese proceso, se disminuye la síntesis proteica, aumenta la capacidad del tránsito proteico en el RE, se activan las vías de degradación proteica y se optimizan los mecanismos de plegamiento para ponerle fin al defecto y evitar la iniciación de la apoptosis (Buzzetti et al., 2016).

La UPR ocurre en tres vías de señalización. Las dos primeras se inician por las quinasas transmembrana tipo I, Quinasa del RE PKR-like (PERK) -cuya activación durante el estrés del RE lleva a la fosforilación del factor 2a iniciado de translación llevando a la atenuación del proceso de translación proteica en su plegamiento- y la enzima -1 requirente de inositol (IRE1) -la cual une el ARN mensajero de la proteína de unión -1 X-box (XBP-1), el regulador principal del plegamiento proteico-, y la tercera vía de señalización que inicia mediante la activación de una proteína transmembrana tipo II llamada factor-6 de activación de la transcripción (ATF6) (Park et al., 2010).

En el contexto de la EHGNA, factores como la hiperglicemia, la depleción de ATP mitocondrial, hipercolesterolemia y ROS inducen la UPR y por ende conlleva la activación de JNK, activando así la inflamación y la apoptosis. Por otro lado, la UPR activa SREBP1c induciendo la acumulación lipídica y agravando los procesos intracelulares ya mencionados. Aún está por dilucidar el papel que tiene XBP-1 en la progresión de la enfermedad, sin embargo, parece que es la clave para entender el desarrollo de la inflamación en el contexto de la resistencia a la insulina (Buzzetti et al., 2016).

Además, el estrés en el Retículo endoplasmático provoca un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las mitocondrias, así como una mayor captación de iones de calcio ( $Ca^{2+}$ ) desde el RE hacia la mitocondria. Esto puede llevar a la apertura de los poros de transición mitocondrial y la liberación de Citocromo C, lo que afecta a la cadena de transporte de electrones y, a su vez, incrementa aún más la producción de ROS (Schuster et al., 2018).

### **3.3.3 Estrés hepatocelular**

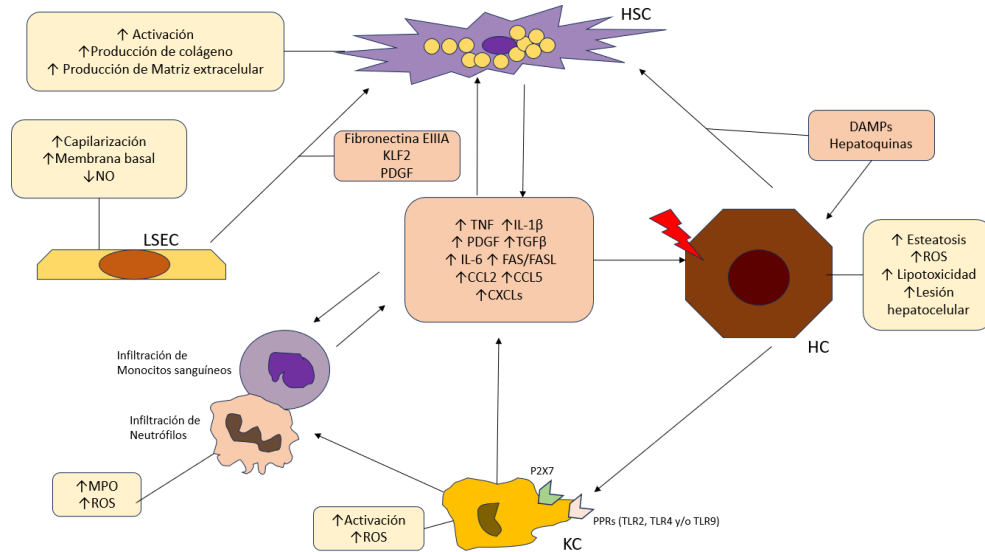
Las ROS causan disrupción de las membranas lisosomales, lo que lleva a la liberación de proteasas -como las catepsinas- al citoplasma, lo que induce los mecanismos de muerte celular. Aparte de los hepatocitos, las ROS son producidas en mayor medida por las KCs -activadas por patrones moleculares asociados a daño celular- mediante la NADPH oxidasa. Por otro lado, productos de la peroxidación lipídica como la 4-hidroxinonenal (4-HNE), activan a su vez las HSCs para producir ROS por su parte (Schuster et al., 2018).

### 3.3.4 La inflamación

El desarrollo de la inflamación crónica en la EHGNA, se ve influenciado por dos vías inflamatorias, JNK-AP-1 -involucrada en la activación de protein quinasas asociadas con la activación de la apoptosis -e IKK-NF- $\kappa$ B -involucrada también en la inflamación crónica u la resistencia a la insulina de los hepatocitos en modelos de EHGNA y EHNA- (Buzzetti et al., 2016).

La interacción multidireccional entre diferentes tipos celulares es crucial para impactar en la fisiopatología de la EHNA. La secreción de IL-1B y otras citoquinas proinflamatorias activa células inmunes y no-inmunes. En cuanto a los procesos de muerte celular las células inmunes interactúan con los hepatocitos para promover su muerte inducida por citoquinas. A su vez, la interacción con las HSCs induce y promueve procesos de fibrosis (Huby & Gautier, 2022).

La producción hepática de citoquinas en la progresión de esteatosis a EHNA, explica los cambios histológicos típicos de la esteatohepatitis como la necrosis y apoptosis, quimiotaxia de neutrófilos, activación de HSCs y producción de cuerpos de Mallory. A su vez, los niveles de TNF- $\alpha$  están aumentados en pacientes con EHNA y se correlacionan con la severidad histológica del daño hepático (Buzzetti et al., 2016). Las diversas interacciones celulares que ocurren en el marco de la progresión de la EHGNA y el desarrollo de la inflamación en la EHNA pueden verse en la figura 3-2.

**Figura 3- 2:** Interacciones intercelulares intrahepáticas en el desarrollo de la EHNA

Adaptado de: Schuster, S., Cabrera, D., Arrese, M., & Feldstein, A. E. (2018). Triggering and resolution of inflammation in NASH. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 349–364). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>

### 3.3.4.1 Activación del Inflamasoma

Los inflamasomas son complejos multiproteicos citoplásmicos que están conformados por caspasas y moléculas liberadas por células lesionadas que inician la inflamación, actuando como sensores endógenos de patrones moleculares asociados a daño celular (DAMPs) (Buzzetti et al., 2016).

La activación de los sensores de los inflamasomas da lugar al ensamblaje de un complejo multiproteico con la proteína efectora caspasa-1 -proteínas denominadas NLRs, las cuales NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP12, NLRP96 y NLPC4 forman inflamasomas- que lleva a la secreción de citoquinas como la IL-1 $\beta$  e IL-18 que lleva al procesamiento de la proteína piroptótica gasdermina D (GSDMD). Existen inflamasomas canónicos y no canónicos - como por ejemplo aquellos que son activados por la caspasa 11- (Ribeiro & Szabo, 2021).

En el desarrollo de EHGNA y su progresión a EHNA se ha identificado el papel de NLRP3 y la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18, encontrándose niveles de ARN mitocondrial aumentados en pacientes con EHGNA y EHNA, en esta última, correlacionándose los niveles hepáticos y séricos con el infiltrado inflamatorio en el tejido hepático(Ribeiro & Szabo, 2021).

En la EHNA, a nivel hepático el ácido palmítico activa NLRP3 en macrófagos y de NLRP3, NLRC4 y NLRP6 en los hepatocitos. En los macrófagos, la activación de NLRP3 involucra HIF-1a, catepsina B, ADN mitocondrial y ROS. En un ambiente dependiente de NLRP3, se producen niveles de IL-1 $\beta$  en las células endoteliales que induce a su vez la acumulación de triglicéridos induciendo la lesión hepática a través de TNF- $\alpha$  (Ribeiro & Szabo, 2021).

Las células de Kupffer aportan en gran medida a la función del inflamasoma al expresar altos niveles de ARN mensajero de IL-1 $\beta$  (Buzzetti et al., 2016).

### **3.3.4.2 Muerte hepatocelular**

La muerte hepatocelular desencadena la progresión de la enfermedad, se caracteriza por el desarrollo de la inflamación, posteriormente de la fibrosis, cirrosis y el desarrollo tardío de hepatocarcinoma en algunos pacientes. La muerte hepatocelular se ve relacionada en gran medida con la inflamación, regulándose bidireccionalmente (Schuster et al., 2018).

Existen múltiples procesos de muerte celular que impactan en las características morfológicas de la EHNA, que se enuncian en la Tabla 3-1.

**Tabla 3- 1:** Procesos de muerte celular implicados en la EHNA

Mecanismo	Características	Mediadores
Apoptosis	El flujo aumentado de ácidos grasos libres y sus efectos lipotóxicos causan permeabilización de la membrana lisosomal, lo que precede la disfunción mitocondrial. Durante la apoptosis hay liberación de cuerpos apoptóticos y fragmentos de ADN fagocitados por las HSCs llevando a su activación. Por otro lado, TRAIL funciona como factor proinflamatorio que conlleva a la secreción de quimioquinas que reclutan y activan células inmunes.	-ASK1 (miembro de MAP3K): activa JNK y p38 MAPK en respuesta a ROS, Calcio, estrés del RE y LPS. - Caspasa 2: Lipoapoptosis
Necroptosis	Posee características de la apoptosis y la necrosis. Falta por dilucidar su rol en la patología hepática.	-Complejo proteico RIP1 y RIP3: se asocian con la actividad de la JNK y la inflamación.
Piroptosis	Activación de inflamasomas y formación de poros en la membrana celular, que lleva a la liberación de contenido citoplasmático.	-Caspasa 1: lleva al clivaje de pro-IL-1 $\beta$ y pro-IL-18 que lleva a la liberación de IL-1 $\beta$ e IL-18. -Gasdermina D: formación de poros activada por caspasas.
Autofagia	Involucrado en la patogénesis de la EHNA, al presentarse de forma dinámica en hepatocitos y otras células no parenquimatosas como Macrófagos y HSCs. Su reducción se da por disfunción de las enzimas lisosomales, afectando la regulación de las vías de muerte celular.	-Modulación por UPR. -Afección del proceso de mitofagia, causando estrés oxidativo.

Adaptada de: Schuster, S., Cabrera, D., Arrese, M., & Feldstein, A. E. (2018). Triggering and resolution of inflammation in NASH. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 349–364). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>

### 3.3.4.3 Las células de Kupffer en la inflamación

Las KCs pueden activarse en dos poblaciones diferentes, las M1 que contribuyen a la esteatosis hepática, el reclutamiento de las células inflamatorias y la activación de la fibrosis y M2 que tienen funciones antiinflamatorias y reparativas. A medida que avanza la EHNA, la tasa M1/M2 aumenta siendo mayoritario el efecto proinflamatorio (G. X. Xu et al., 2023).

Como se abordó previamente, las KCs son la primera línea de defensa del hígado al ser capaces de detectar e intervenir afecciones en el tejido, median la reacción inflamatoria

inicial y actúan como puente en la interacción con las LSECs, HSCs, neutrófilos, monocitos, Células T, células dendríticas y otras (G. X. Xu et al., 2023).

El eje entero-hepático, es un eje que determina la correlación anatómica y funcional entre el intestino y el hígado siendo crucial para el mantenimiento de la homeostasis corporal. De este modo, el hígado produce ácidos biliares que se secretan al duodeno donde completan una función esencial en el metabolismo lipídico y la homeostasis microbiana y a su vez los nutrientes provenientes del intestino alcanzan al hígado a través de la función de la vena porta. Por otro lado, las funciones de este eje van más allá del ámbito metabólico, actuando también en el sistema inmunoregulador (De Muynck et al., 2021).

De este modo, pacientes con EHNA tienen una acumulación lipídica excesiva que causa una disrupción en la microbiota que afecta la barrera de la mucosa intestinal, aumenta la permeabilidad y libera endotoxinas. Así, las bacterias y sus productos alcanzan el torrente sanguíneo llevando a un aumento en la concentración de Lipopolisacáridos (LPS) en el hígado, los cuales interactúan con las KCs, produciendo citoquinas proinflamatorias como NLRP3, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-10, IL-18, contribuyendo a la progresión de la EHNA (G. X. Xu et al., 2023).

De este modo, las alteraciones en la microbiota intestinal lleva a la activación y acumulación de macrófagos hepáticos por medio de la vía de señalización RIP3, agravando la respuesta inmune en el hígado inflamado (Zhang et al., 2021).

Por su parte, las KCs poseen actividades en el metabolismo del hierro, que en pacientes con EHGNA y EHNA están alterados. Las KCs localizadas en los sinusoides hepáticos juegan un rol crucial en remover los eritrocitos añosos, pudiendo procesar el grupo Hemo, la hemoglobina y el hierro (G. X. Xu et al., 2023).

La acumulación de hierro en el tejido hepático característica recientemente estudiada en la fisiopatología de la EHNA, aparentemente tiene que ver con el rol de las KCs. Los hallazgos recientes demuestran que se evidencian fenotipos proinflamatorios y profibróticos -CD11c- en las KCs, la acumulación de hierro en estas células activa factores de transcripción que aumentan sus funciones proinflamatorias y profibróticas. Por otro lado, se ha identificado una estructura similar a una corona (CLS) que consiste en hepatocitos muertos con grandes gotas lipídicas rodeadas de KCs CD11 positivos ricos

en depósitos de hierro, estos niveles aumentados de hierro causan estrés lisosomal perpetuando la inflamación y la fibrosis (Kanamori et al., 2021).

Por su parte, las KCs pueden inducir un proceso denominado ferroptosis al producir ROS, a través de la formación de hidroperóxidos lipídicos, superando la acción de los mecanismos antioxidantes e influir en el fenotipo necroinflamatorio de la EHNA (G. X. Xu et al., 2023).

En la EHNA, la acumulación lipídica citoplasmática en los hepatocitos induce la activación de las KCs, haciendo que éstas secreten más niveles de IFNA1, TNF, IL-10, CCL2, CCL5 que lleva a la inflamación. Así mismo, se da la activación de NLRP3 llevando a la activación del inflamasoma ya explicada (G. X. Xu et al., 2023).

#### **3.3.4.4 Los neutrófilos en la inflamación**

Los neutrófilos que derivan de la médula ósea circulan en la sangre periférica y pueden ser activados por DAMPs, P/MAMPs, citoquinas y moléculas de adhesión como la molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1). Luego de su migración al tejido inflamado, los neutrófilos inducen la lesión en los hepatocitos a través de la producción de mediadores inflamatorios y ROS, así como proteínas en sus gránulos -como la mieloperoxidasa, que aumenta la citotoxicidad de los macrófagos e induce una mayor activación de neutrófilos-. Adicionalmente, actúan como activadores de las HSCs, induciendo la fibrosis (Schuster et al., 2018).

Llama la atención que la tasa neutrófilos/linfocitos, es mayor en pacientes con EHNA y fibrosis avanzada, lo que le podría conferir a esta medición un papel como herramienta de pronóstico (R. Xu et al., 2014).

#### **3.3.4.5 Otras células inmunitarias**

Se ha encontrado un gran espectro de células inflamatorias en el hígado, algunas circulando temporalmente, patrullando en los sinusoides o en el parénquima hepático, como las células Natural Killer (NK), células T  $\gamma\delta$ , CD4, CD8, monocitos, Células B (Huby & Gautier, 2022).

- Células B y células plasmáticas: Producen inmunoglobulinas, presentan antígenos y secretan citoquinas sobre la activación por TLR mediante PAMPs (Huby & Gautier, 2022). Aunque se ha identificado a la inmunidad adaptativa como un actor crucial en el mantenimiento de la inflamación hepática de la EHNA, el rol de la inmunidad humoral no es muy claro. Se han identificado niveles aumentados de anticuerpos contra epítomos derivados de estrés (OSE) (Bruzzi et al., 2018).

En biopsias de EHNA, se encontraron células B en agregados celulares ricos en células T, correlacionándose directamente con IgG dirigidas a OSE y niveles de IFN $\gamma$ . Se evidenció que la activación de las Células B se correlaciona con la regulación al alza de moléculas de MHC II y precede el reclutamiento de linfocitos T CD4 y CD8 (Bruzzi et al., 2018).

Las células B son heterogéneas y pueden ser clasificadas en dos linajes. Las células B1 secretan anticuerpos naturales -y no han sido estudiadas a profundidad en el desarrollo de EHNA-. Las células B2 se activan en órganos linfoides secundarios y producen anticuerpos específicos en respuesta a interacciones con Linfocitos T CD4, estas tienen una diferenciación mayor en pacientes con EHNA, según hallazgos de niveles séricos elevados de Factor activados de células B (BAFF). Al diferenciarse en células plasmáticas, secretan también IgA -la cual es rica en el parénquima hepático en condiciones normales-, teniendo un papel en la progresión de la EHNA, sin embargo, aún no se ha dilucidado (Huby & Gautier, 2022).

- Linfocitos T CD4 y CD8 convencionales: Los linfocitos T CD4 expresan una serie de características fenotípicas. Por ejemplo, aquellas que se caracterizan como TH1, TH2 y TH17 tienen expresión de IFN  $\gamma$ , IL-4, IL-13, IL-17 respectivamente influenciando las características inflamatorias de la EHNA (Huby & Gautier, 2022).

Los pacientes con EHNA mostraron cantidades aumentadas de CD8, células que producen INF $\gamma$ , TNF y moléculas citotóxicas como perforinas (Huby & Gautier, 2022; Wolf et al., 2014).

### 3.3.4.6 Las células endoteliales y la progresión de la EHNA

Las LSECs sufren una serie de cambios morfológicos y funcionales durante la EHNA. Principalmente presentan un proceso de defenestración -capilarización sinusoidal- asociada con la formación de membrana basal en la superficie luminal de las LSECs, al parecer secundario a exceso de macronutrientes dietarios -como los lípidos, carbohidratos- y una disrupción del eje entero-hepático (Hammoutene & Rautou, 2019).

Una reducción en la permeabilidad afecta el pasaje de VLDLs a través de la luz sinusoidal, induciendo la retención de colesterol y lípidos en el hepatocito. Por otro lado, también podría explicarse ya que los remanentes de quilomicrones y otras sustancias requeridas para la síntesis de lipoproteínas no pueden llegar al hepatocito, lo que induce la esteatosis como mecanismo compensatorio (Hammoutene & Rautou, 2019).

Las LSECs contribuyen al estrés oxidativo mediante la generación intrínseca de ROS secundario a la acción de la enzima NOX1 -una isoforma de la NADPH oxidasa-, contribuyendo a estrés oxidativo e influyendo directamente en el desarrollo de EHNA (Matsumoto et al., 2018).

En condiciones fisiológicas, las LSECs constituyen una barrera que regula la entrada de leucocitos circulantes al parénquima y presentan un rol antiinflamatorio activo. En etapas tempranas de la EHNA su secreción de óxido nítrico inhibe la activación de KCs (Hammoutene & Rautou, 2019; Tateya et al., 2011).

Sin embargo, el proceso de capilarización del endotelio precede la activación de las KCs y los niveles de óxido nítrico hepáticos caen antes de la activación de NF- $\kappa$ B y la elevación de TNF $\alpha$ , IL-6 e ICAM-1. En esta activación las LSECs muestran un fenotipo inflamatorio caracterizado por la expresión al alza de ICAM-1, VCAM-1 y VAP-1 fallando también en la inhibición de las KCs y beneficiando la quimiotaxis y activación de células proinflamatorias (Hammoutene & Rautou, 2019; Tateya et al., 2011).

Los pacientes con EHNA, presentan sobre expresión de factores que influyen directamente en el endotelio como VEGF, TGF-1 $\beta$  y FGF. También la expresión de CD34 podría indicar

la presencia de neovascularización en el contexto de inflamación hepática crónica, siendo una característica paralela al desarrollo de fibrosis (Coulon et al., 2011).

La capilarización evidente promueve la fibrosis hepática gracias a las interacciones entre LSEC y HSCs ya que las células endoteliales en un ambiente fisiológico regulan la activación de HSCs. Los hepatocitos afectados por EHNA -que presentan características de *ballooning*- y las LSECs producen moléculas Hedgehog, las cuales regulan la capilarización. Las HSCs son células susceptibles a estos factores activándose por vías paracrina -y una vez se activan, autocrinas- promoviendo la fibrinogénesis y adicionalmente la capilarización de LSECs (Hammoutene & Rautou, 2019).

### 3.4 La resolución de la inflamación

La evidencia sugiere que la perpetuación de la inflamación hepática en el contexto de la EHNA se debe al agotamiento de los mecanismos antiinflamatorios y la superación del sistema de defensa antioxidante por los estímulos nocivos, en un ciclo (Hardy et al., 2016; Schuster et al., 2018).

Se ha evidenciado que las KCs -en su activación alternativa como M2- y los macrófagos infiltrativos en el parénquima hepático juegan un rol en la regulación de la inflamación. La maduración de los macrófagos al fenotipo LY6C2 en un proceso secundario al factor CSF1 -macrófagos de restauración- en áreas de necrosis hepática se da en situaciones en las que el estímulo lesivo cesa, existe una regulación a la baja de CCR2 y un aumento en CX3CR1, en el que aumentan los factores de crecimiento -por ejemplo al actuar sobre la restauración de estructuras vasculares mediante la producción de VEGFA- y secreción de citoquinas inflamatorias que promueven la apoptosis de las HSCs activas y la degradación de la matriz extracelular -realizando fagocitosis de restos celulares y apoyando la reestructuración de la matriz-. Otra vía de activación de este fenotipo de macrófagos al parecer es secundaria a la expresión de una molécula MERTK (Krenkel & Tacke, 2017; Schuster et al., 2018).

Existen unas moléculas denominadas mediadores especializados pro-resolución (SPMs), que conforman una superfamilia de mediadores pro-resolución de la inflamación como las

resolvinas, protectinas, maresinas y lipoxinas (Serhan, 2017). Se indicaría que estos mecanismos tendrían que ver con la mediación de la inflamación en estadios tempranos de la EHNA, pero sus defectos perpetuarían la inflamación y permitirían la progresión (Schuster et al., 2018).

### **3.5 Progresión a fibrosis**

La persistencia de los efectos combinados de los mecanismos bioquímicos e inmunológicos lleva a la activación de las HSCs, la deposición de colágeno y fibrinogénesis hepática (Hardy et al., 2016).

#### **3.5.1 Las HSCs activadas**

La localización de las HSCs les permite estar en contacto estrecho con las LSECs e interactuar con los hepatocitos mediante sus proyecciones citoplasmáticas. La interacción de las células con componentes de la Matrix Extracelular afecta varias funciones celulares, incluyendo su diferenciación, migración y proliferación (Bourebaba & Marycz, 2021).

Previamente se abordó como las HSCs son los principales depósitos de vitamina A en sus gotas lipídicas que los almacenan en forma de esteres de retinol. Por otro lado, las HSCs se encargan de la producción de componentes de la Matriz Extracelular como la laminina y colágeno tipo IV para formar la membrana basal (Bourebaba & Marycz, 2021). También producen metaloproteinasas para la degradación de componentes de la matriz extracelular (MMPs), inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) y regulan el tono sinusoidal y el flujo sanguíneo al tener la capacidad de responder a mediadores vasoactivos como la endotelina1 (ET-1), angiotensina, óxido nítrico y prostaglandinas (Rani & Gandhi, 2023).

Las HSCs tienen capacidad de regulación del sistema inmune hepático dada su relación con las células inflamatorias -en una interacción bidireccional-, mediando parte de su actividad y diferenciación. También pueden actuar como células presentadoras de antígeno, tienen habilidades de autofagia y secretan citoquinas como la IL-17 y

quimioquinas como la CCL2, reaccionan numerosos estímulos inmunológicos como TLR4 y TLR9 y transducen señales para activación de inflammasoma. En un ambiente fisiológico presentan acciones inmunosupresoras como la iniciación de células T reguladores, apoptosis de Linfocitos T o inhibición de CD8 (Suflețel et al., 2020).

Se entiende que la activación de las HSCs involucra cambios fenotípicos en adición a la producción de matriz extracelular. Esta activación está mediada por un cambio de fenotipo -de adipogénico a miofibroblasto, al expresar  $\alpha$ SMA- con pérdida de las gotas lipídicas y expresión de fibras contráctiles, aumento en la proliferación celular, aumento de la quimiotaxis de HSC y aumento de la señalización para la interacción de leucocitos. Por su parte desarrolla un RE maduro que soporte la producción de fibras de matriz extracelular y enzimas de remodelación (Kamm & McCommis, 2022b; Suflețel et al., 2020).

Las HSCs reciben estímulos desde las KCs y otros leucocitos, las cuales inducen su activación principalmente presentada por NF-kB que estimula LPS o TLR4 o influjo de Ca citosólico inducido por ATP. Estas activaciones promueven reclutamiento y adhesión de leucocitos, regulando también su activación (Suflețel et al., 2020).

En la inflamación las HSCs actúan como productoras de Interleuquinas proinflamatorias, expresión de TLR específicos y factores quimioatrayentes, de destacar e la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) -cuya secreción es estimulada en su mayoría por la IL-1, TNF- $\alpha$  e IFN $\gamma$ , activando a su vez el NF-Kb(Bourebaba & Marycz, 2021).

En el desarrollo de la EHGNA y su progresión a la EHNA, se puede simplificar que los actores principales en el desarrollo de la fibrosis son las HSCs y las KCs, que se activan en contextos específicos de resistencia la insulina, apoptosis e inflamación local (Bourebaba & Marycz, 2021).

La fibrosis hepática es una acumulación aumentada pero reversible de componentes de matriz extracelular en el parénquima hepático en respuesta a daño crónico. Los cambios fibróticos aparecen como consecuencia a la pérdida de los mecanismos homeostáticos que reemplazan de manera progresiva al parénquima hepático con cicatrices fibróticas (Bourebaba & Marycz, 2021).

La deposición de colágeno ocurre inicialmente en el espacio de Disse de la zona 3 del acino hepático, con su progresión la deposición periportal de colágeno – tipo I y tipo III-

ocurre con la activación de las células progenitoras hepáticas en un proceso denominado reacción ductular, que al perpetuarse se correlacionan con la senescencia de los hepatocitos y una disminución en la proliferación hepatocelular, por su parte la remodelación de la arquitectura vascular y parenquimatosa se ve afectada por los cambios fibróticos de los tractos portaes y las venas hepáticas -conectados por puentes fibróticos- y posteriormente se desarrolla la cirrosis (Hardy et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

La expresión de 3 isoformas del TGF - factor de crecimiento transformante h (TGF-h), factor de crecimiento BB derivado de plaquetas (PDGF-BB) y PDGF- caracterizan la activación de las HSCs. Su activación causa aumento de la contractilidad celular, lo que causa un aumento de la presión portal por acción directa en los sinusoides hepáticos y apoyada en la acción de la ET-1 (Bourebaba & Marycz, 2021).

La activación de las HSCs se puede explicar en el marco de dos fases. La primera fase -de iniciación- el fenotipo de la célula cambia, aumenta su sensibilidad a las citoquinas y se evidencian cambios en la matriz extracelular por acción de los factores ya mencionados. Y la segunda fase -de perpetuación-, se caracteriza por el mantenimiento de los efectos del estímulo nocivo, involucrando cambios en la proliferación, quimiotaxis, fibrinogénesis, contractilidad, degradación de la matriz, pérdida de retinoides, que aportan progresivamente a la acumulación de matriz extracelular (Bourebaba & Marycz, 2021).

Una serie de factores contribuyen a la fibrinogénesis, como las adipoquinas -leptina y adiponectina, que modulan el fenotipo activado de las HSCs suprimiendo su apoptosis y aumentando el colágeno 1, generando ROS y modulando la actividad de KCs y LSECs a aumentar la expresión de TGF $\beta$ -, el sistema renina-angiotensina -promoviendo la supervivencia de miofibroblastos hepáticos mediante el receptor de Angiotensina II a través de la activación de la fosforilación de IKK del NF- $\kappa$ B-, la resistencia a la insulina, receptores nucleares -por ejemplo, las isoformas de PPAR $\gamma$  que tienen un papel en la activación de las HSCs-, la vía *Hedgehog* -ya mencionada-, entre otros (Hardy et al., 2016; Sufleţel et al., 2020).

### **3.6 La regeneración Hepática en el contexto de la EHGNA y su progresión a EHNA**

Aunque la capacidad regenerativa de los hepatocitos parece ser ilimitada, la pérdida crónica de hepatocitos en hepatopatías crónicas como la EHNA se asocia a deterioro de la arquitectura normal en la histología como fibrosis y la subsecuente cirrosis. Así mismo, los cambios en la matriz extracelular imponen límites en la capacidad regenerativa de los hepatocitos (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Las vías del desarrollo que incluyen Notch, Hedgehog e Hipo-YAP-TAZ, son mecanismos evolutivos que coordinan la morfogénesis y especificación de progenitores hepáticas y el establecimiento de la zonulación durante el desarrollo. Estos mecanismos permanecen quiescentes en el hígado normal, pero en el establecimiento de lesión hepática aguda se reactivan para dar lugar a la regeneración (C. Zhu et al., 2021).

Por su parte, las hepatopatías crónicas como la EHGNA y la EHNA no ocasionan daño hepático masivo -como los estudiados en los modelos de hepatectomía parcial- ocasionando más bien un insulto permanente al tejido hepático. Esto desencadena una rotación de células continua, muerte de hepatocitos y regeneración local compensatoria. Como consecuencia, en el tiempo, la capacidad regenerativa hepática se agota y la segunda línea de defensa se activa caracterizada por la activación del compartimiento de celular pluripotenciales (Hora & Wuestefeld, 2023).

Sin embargo, las células pluripotenciales no son capaces de compensar de lleno la pérdida de hepatocitos, llevando a una acumulación progresiva de tejido cicatricial fibrótico y finalmente la progresión a enfermedad hepática terminal (Hora & Wuestefeld, 2023).

De este modo, estímulos nocivos constantes que llevan a la expresión de interleuquinas proinflamatorias -como IL-6, TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ - llevan a la activación de

los fenómenos regenerativos en el microambiente hepático (Forbes & Newsome, 2016).

Con el advenimiento de hepatopatías crónicas metabólicas que se caracterizan por esteatosis y su progresión a esteatohepatitis, se ha identificado que los mecanismos que establecen la regeneración hepática se ven alterados en múltiples niveles y actualmente representan un objeto de especial interés en la investigación (Forbes & Newsome, 2016).

De este modo, se ha identificado que las vías de desarrollo se ven afectadas en el contexto de la EHNA como veremos a continuación:

- Vía Hedgehog: Aumenta su expresión en hepatocitos colangiocitos y HSCs en respuesta a la lesión hepática para coordinar los procesos de curación de lesiones. Sin embargo, en modelos animales se ha identificado que su desregulación contribuye al mantenimiento de la inflamación y la fibrosis (C. Zhu et al., 2021).

Como consecuencia, la activación de la vía Hedgehog se relaciona de manera directamente proporcional a la severidad de la EHNA y su progresión a fibrosis. Es más, en hepatocitos con característica de *ballooning* celular se ve aumentada llevando a la activación exponencial de las HSCs y reacción ductular (Jung et al., 2010).

- Vía Hippo-YAP-TAZ: Por su parte, YAP tiene un papel importante en el desarrollo de la autofagia en hepatocitos viéndose afectada en pacientes con EHNA. Por otro lado, YAP y TAZ son activados en hepatocitos bajo estrés metabólico y en diversos modelos animales se ha encontrado que inducen la expresión de la quimioquina CYR61 que promueve la inflamación y el desarrollo de fibrosis. YAP es esencial para la activación de HSCs y la homeostasis de colangiocitos que sufren reacción ductular y proliferan durante el estímulo nocivo (Mooring et al., 2020; C. Zhu et al., 2021).

- WNT-B-catenina: Su rol en este tipo de hepatopatías no se ha dilucidado concretamente, sin embargo, se han identificado efectos indirectos. Esta vía regula la lipogénesis y las funciones mitocondriales e interactúa con FOXO1 para aumentar la gluconeogénesis. Aparentemente su activación es requerida para la quiescencia de las HSCs afectando su actividad profibrogénica (Kordes et al., 2008).

- Notch: La actividad de Notch es ausente en hígados sanos, pero se ve regulada al alza en pacientes con obesidad donde contribuye a desenlaces deletéreos. Se encuentra activa en la producción aumentada de glucosa hepática mediante la coactivación de FOXO1 en los promotores gluconeogénicos, así mismo realiza una activación en la lipogénesis de novo y promoviendo la esteatosis hepática mediante la activación de mTORC1. La activación de Notch, induce la activación de HSCs y provoca la fibrosis marcada (Valenti et al., 2013; C. Zhu et al., 2021).

Adicionalmente, Notch induce la polarización de macrófagos a su fenotipo proinflamatorio (M1) y por ende progresando y manteniendo la inflamación en el tejido hepático (C. Zhu et al., 2021).

Se ha identificado que a medida que los hepatocitos entran a proliferación crónica compensatoria, los hepatocitos que clásicamente son poliploides gradualmente regresan a un estatus diploide. Por ende, estos hepatocitos diploides tienen solo una copia de algunos cromosomas, ocasionando un fenómeno de heterocigocidad no balanceada. La inflamación crónica causa un ambiente genotóxico adverso que promueve la formación de ROS que causan daño en el núcleo celular en los hepatocitos replicantes (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

Como consecuencia, hay mayor probabilidad para la acumulación de lesiones genómicas no balanceadas y potencialmente llevar al desarrollo de neoplasias en la progresión de la fibrosis a cirrosis y finalmente a Hepatocarcinoma (Michalopoulos & Bhushan, 2021).

## **3.7 Cambios morfológicos**

Ya se abordó la perspectiva fisiopatológica que condiciona el desarrollo de las características patológicas de la EHGNA y EHNA. Una vez identificadas las causas de los cambios, y entendiendo su origen, comprender el patrón histopatológico y anatómico es más sencillo y aporta a una visión amplia en las estrategias terapéuticas en estos pacientes.

### **3.7.1 Cambios Histológicos**

La evaluación histopatológica de las biopsias hepáticas es el paradigma centra en las investigaciones de la EHGNA, donde básicamente un paciente con signos clínicos para confirmar o excluir EHNA. La diferenciación de estas patologías es crucial para definir el pronóstico de los pacientes, en el que pacientes con esteatosis simple, no tienen riesgo de mayor mortalidad secundaria a patologías hepáticas con respecto a la población en general, mientras que aquellos con EHNA o fibrosis avanzada presentan un mayor riesgo (Bedossa, 2017).

#### **3.7.1.1 EHGNA: Esteatosis**

La evaluación histopatológica de las biopsias hepáticas es el paradigma central en las investigaciones de la EHGNA, donde básicamente un paciente con signos clínicos para confirmar o excluir EHNA. La diferenciación de estas patologías es crucial para definir el pronóstico de los pacientes, en el que pacientes con esteatosis simple, no tienen riesgo de mayor mortalidad secundaria a patologías hepáticas con respecto a la población en general, mientras que aquellos con EHNA o fibrosis avanzada presentan un mayor riesgo (Bedossa, 2017).

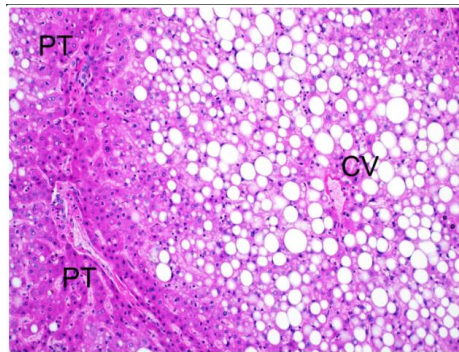
El límite arbitrario para considerar a la esteatosis hepática, una característica patológica es la presencia de gotas lipídicas (LDs) en al menos 5% de los hepatocitos. La esteatosis usualmente es macro vesicular -secundario a LDs de gran tamaño en la que las vacuolas lipídicas ocupan un gran espacio en el hepatocito, empujando al núcleo a un lado, adquiriendo un aspecto de "adipocito" - o una mezcla de LDs pequeñas y grandes denominada medio vesicular -en la que las LDs son distinguibles las unas de las otras- o una esteatosis micro vesicular -de fenotipo raro, en la que el citoplasma es reemplazado por numerosas vacuolas pequeñas, dándole una apariencia espumosa, se observa en hepatocitos únicos o en parches pequeños, pero nunca se evidencia de manera difusa- (Bedossa, 2017; Brown & Kleiner, 2016; Tiniakos et al., 2010).

En el estadio temprano de la EHGNA, la esteatosis es más prominente en la zona 3, pero a medida que progresa la enfermedad y se presenta mayor severidad de ésta, la esteatosis puede extenderse a través de los acinos hepáticos y distribuirse de forma irregular (Brown & Kleiner, 2016).

Se realiza una medición en una escala de 4 niveles para estudiar la esteatosis, únicamente tiene en cuenta la esteatosis macro o medio vesicular y toma en cuenta el porcentaje de hepatocitos con vacuolas lipídicas. El hígado normal contiene menos de 5% -Grado 0-, menos de 33% -Grado 1-, al menos 33% -Grado 2- y al menor 66% -Grado 3- (Bedossa, 2017).

Algunos autores hacen énfasis en la presencia de un núcleo glicogenado como hallazgo patognomónico de la EHGNA, diferenciándola de la patología hepática secundaria a alcohol (Brunt et al., 2021). Los hallazgos de esteatosis simple pueden observarse en la figura 3-3.

**Figura 3- 3:** Esteatosis hepática localizada en zona 3.



PT: Triada portal, CV: Vénula central. Se caracteriza esteatosis macrovesicular.

Tomada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Zone 3 Steatosis (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

### 3.7.1.2 EHNA: Inflamación y otras características

Aunque la progresión desde la esteatosis pura a esteatohepatitis puede ocurrir, los datos epidemiológicos sugieren que son dos entidades que pueden transitar de la una a la otra en sentido bidireccional (Bedossa, 2017).

Los criterios mínimos para el diagnóstico de EHNA en adultos pueden ser variados, pero incluyen esteatosis, lesión hepatocelular -actualmente en el patrón de *ballooning*-, e inflamación lobular que ocurre típicamente en la zona 3 (Tiniakos et al., 2010).

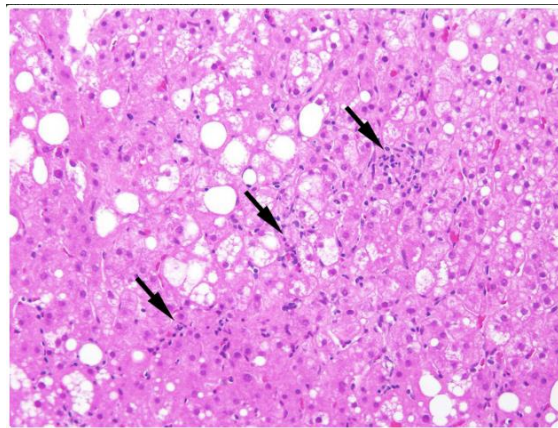
La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) propuso en 2002 una serie de características histopatológicas para su diagnóstico que las dividía en componentes necesarios -Esteatosis (Macro > micro, marcada en la zona 3), inflamación lobular (mixta, leve, con infiltrados polimorfonucleares, y mononucleares) como se puede ver en la figura 3-4, *ballooning* hepatocelular (cercana a los hepatocitos con esteatosis)- evidente en la figura 3-5, componentes usualmente presentes -como fibrosis perisinusoidal (en la zona 3), núcleos glucogenados (en zona 1) visibles en la figura 3-6, lipogranulomas (en los lóbulos, de tamaño variable) como los que se pueden evidenciar en la figura 3-7, cuerpos acidófilos, quistes grasos- y que podrían estar presentes pero no

necesarios -cuerpos de Mallory-Denk visibles en la figura 3-8, depósitos de hierro y megamitocondrias- (Takahashi & Fukusato, 2014).

Los cambios inflamatorios en la esteatohepatitis no son específicos, pero usualmente son leves en comparación a la hepatitis crónica (Kleiner & Makhlof, 2016).

La inflamación lobular involucra pequeños focos de células inflamatorias donde se destacan células mononucleares que incluyen linfocitos T CD4 y CD8 e infiltrados de macrófagos y KCs entre los cordones de hepatocitos con cuerpos apoptóticos formando micro granulomas. Los agregados de neutrófilos son raros y se vuelven prominentes si los cuerpos de Mallory-Denk están presentes. Los eosinófilos pueden verse en algunos casos, pero no son un hallazgo usual (Bedossa, 2017; Brown & Kleiner, 2016; Kleiner & Makhlof, 2016).

**Figura 3- 4:** Inflamación lobular. Hematoxilina y eosina.



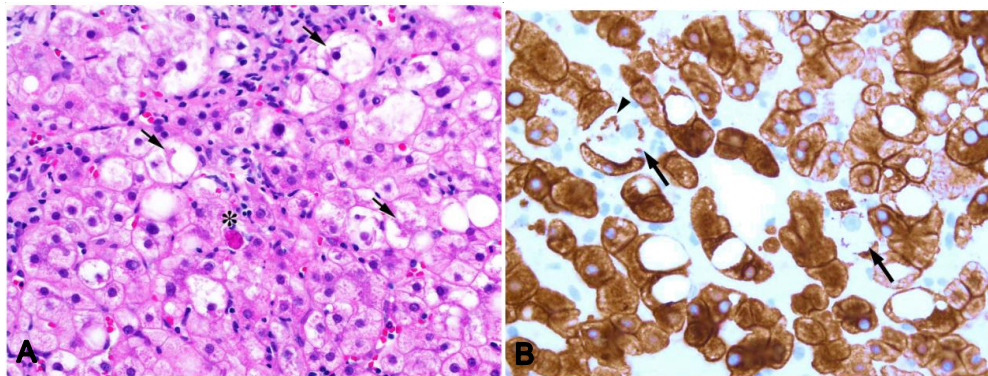
En las flechas se pueden evidenciar infiltrados de monocitos y polimorfonucleares acumulados en los lóbulos hepáticos.

Tomada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Lobular inflammation (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

Se pueden evidenciar lipogranulomas en las áreas portales o adyacente a venas hepáticas. La inflamación portal no es común en la EHNA, pero si se encuentra, es usualmente leve y cuando presenta infiltrado en esta área es predominantemente de Linfocitos T CD8 y macrófagos (Brown & Kleiner, 2016; Tiniakos et al., 2010).

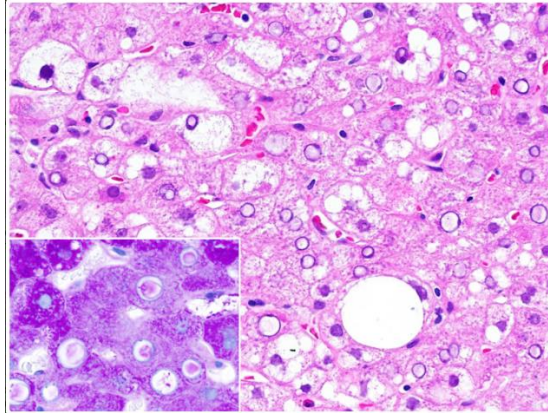
La lesión hepatocelular evidenciada en forma de *Ballooning* se caracteriza por mostrar hepatocitos con un citoplasma claro, de textura enrarecida, no vacuolar con forma de globo definido por la pérdida de los ángulos agudos característicos del hepatocito. Su tamaño suele ser mayor 1.5 -2 veces del tamaño normal (Bedossa, 2017; Caldwell & Lackner, 2017; Kleiner & Makhlof, 2016). Se pueden evidenciar LDs y/o cuerpos de Mallory-Denk. Los cambios morfológicos que sufren los hepatocitos se deben a la alteración del sistema de filamentos intermedios del citoesqueleto, una disrupción en la citoqueratina 8 y 18, dispersándose hacia la periferia y su caracterización con tinciones básicas de rutina (Takahashi & Fukusato, 2014). La ubicación usual de estas células es en la zona 3 (Kleiner & Makhlof, 2016).

**Figura 3- 5:** *Ballooning* celular



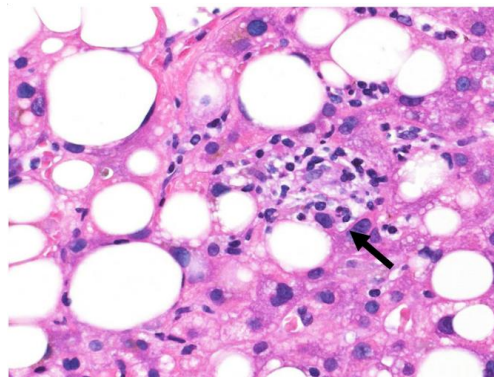
3-5A En una tinción de Hematoxilina y eosina se evidencian hepatocitos con fenómeno de Ballooning: edematizados, redondos con citoplasma claro (señalados por flechas). Así mismo se evidencian cuerpos de Mallory-Denk (inclusiones eosinofílicas dentro de las células afectadas). El asterisco muestra un cuerpo apoptótico. 3-5B En una tinción de inmunohistoquímica, las células afectadas son negativas para CK18 (Marcadas con flechas). En las cabezas de las flechas pueden verse algunos cuerpos de Mallory-Denk.

Tomadas de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Hepatocellular ballooning and Mallory-Denk bodies & Hepatocellular ballooning (CK18) (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

**Figura 3- 6:**Núcleos Glucogenados

Núcleos pálidos o claros que demuestran alta cantidad de glucógeno, evidente en H&E. En el recuadro inferior izquierdo son positivos para tinción de PAS.

Tomada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Glycogenated nuclei (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

**Figura 3- 7:** Lipogranulomas

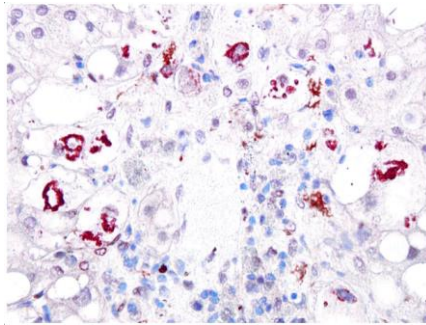
Lipogranuloma localizado en un área de esteatosis. Hematoxilina y eosina.

Tomada y modificada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Lipogranuloma (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

Los cuerpos de Mallory-Denk, son inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas, compuestas por filamentos intermedios de queratina no plegados, proteínas chaperonas, proteínas de golpe térmico y otros componentes. Son positivos para ubiquitina y p62. Estas estructuras no son patognomónicas para EHNA, ya que se describen también en

hepatopatías alcohólicas y en esteatohepatitis inducida por medicamentos, colestasis crónica y neoplasias hepatocelulares (Brown & Kleiner, 2016).

**Figura 3- 8:** Cuerpos de Mallory-Denk



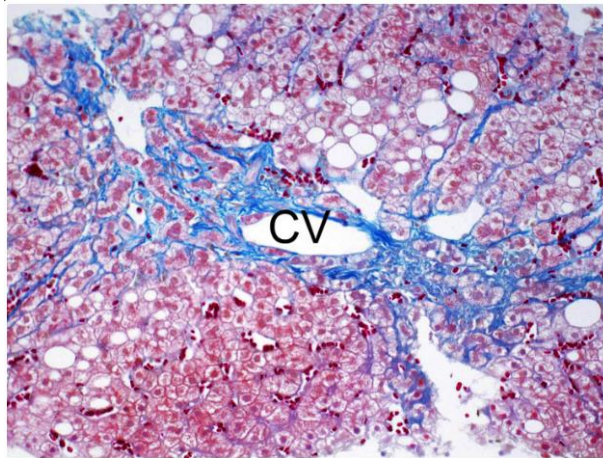
Tinción de Inmunoperoxidasa-ubiquitina. Cuerpos de Mallory-Denk positivos.

Tomada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Mallory-Denk bodies (ubiquitin) (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

Otros hallazgos importantes en estas células son la acumulación de algunas gotas lipídicas con fosfolípidos oxidados y expresión alterada de perilipina, también RE dilatados. Cada hallazgo determina una pobre adaptación a los estímulos nocivos (Caldwell & Lackner, 2017). Por otro lado, se pueden encontrar algunos polimorfonucleares rodeando los hepatocitos englobados en un fenómeno denominado satelitosis (Brown & Kleiner, 2016).

Aunque la fibrosis usualmente se relaciona con EHNA, también puede estar presente en la EHGNA sin presentar características clásicas de EHNA en cuyos casos es posible hablar de regresión de la enfermedad (Bedossa, 2017). La fibrosis en la EHGNA, tiene un patrón distintivo en el que inicia como la deposición progresiva de fibras en la región perisinusoidal de la zona 3 que es evidente con tinciones especiales para tejido conectivo como Tricrómico de Mallory, como se ve en la figura 3-9. La fibrosis de la zona 3 peri celular - denominada fibrosis en “alambre de gallinero”- puede progresar sin desarrollar fibrosis periportal, sin embargo, termina desarrollándose (Bedossa, 2017; Takahashi & Fukusato, 2014).

**Figura 3- 9:** Áreas de fibrosis en áreas perivenulares. Tinción de Tricrómico de Mason



Tomada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). Perivenular fibrosis (trichrome) (R. González, Ed.). Pathology Outlines.

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

Recientemente, se ha reportado cierto grado de fibrosis muy fina no zonal perisinusoidal. La fibrosis se observa en compañía de reacción necroinflamatoria, pero también puede presentarse sin lesiones activas (Takahashi & Fukusato, 2014). De esta manera, la fibrosis periportal se empieza a desarrollar luego del patrón de fibrosis perisinusoidal y se manifiesta con el atrapamiento de los hepatocitos alrededor del borde del área portal y una extensión de cortas hebras de colágeno que entran al parénquima circundante. Los puentes fibróticos se forman eventualmente desde bandas únicas entre las áreas portales y las venas centrales sin atrapamiento de hepatocitos o formación de islas de tejido (Kleiner & Makhlof, 2016).

Los estadios de fibrosis avanzada incluyen fibrosis en puentes y cirrosis en estadio tardío. En estos puntos, se pueden identificar áreas de fibrosis perisinusoidal que pueden ser identificados para apoyar el diagnóstico. De este modo, la progresión de la fibrosis puede describirse como estadio 1 -fibrosis perivenular y perisinusoidal en la zona 3, dividiéndose en 1a y 1b dependiendo en el grado de deposición y estadio 1c si es fibrosis periportal única-, estadio 2 -fibrosis portal y central sin puentes fibróticos-, estadio 3 - presencia de puentes fibróticos- y estadio 4 -cirrosis- (Bedossa, 2017).

Hay otras lesiones histológicas que pueden presentarse como grados variantes de depósitos de hierro en los hepatocitos o células del sistema retículo-endotelial, reacción

ductular caracterizándose por la presencia de estructuras ductulares hiperplásicas acompañadas de grados variables de inflamación y tejido conectivo en el tracto portal -relacionándose en la EHNA con fibrosis avanzada-, megamitocondrias eosinofílicas en forma de cigarro -en imágenes de microscopía electrónica presentan inclusiones paracristalinas con membranas multilaminares- y núcleos glicogenados vacuolares en los hepatocitos periportales (Tiniakos et al., 2010).

### 3.7.2 Hallazgos Anatómicos

La anatomía del hígado con esteatosis y esteatohepatitis presenta cambios sutiles a simple vista, dentro los que se pueden destacar un tejido friable, edematizado y suave con coloración café amarillenta, evidente en la figura 3-10. En estadios tempranos la superficie del hígado afectado no presenta grandes cambios, pero a medida que avanza la enfermedad se vuelve irregular con progresión de la fibrosis que puede llegar a presentar cirrosis y más adelante hepatocarcinoma (Ikura, 2020).

**Figura 3- 10:** Espécimen anatómico de un Hígado de un paciente con EHGNA



Tomada de: Ikura, Y. (2020, 1 julio). NAFLD liver (R. González, Ed.). Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>

Aunque los hallazgos anatómicos no son marcados a simple vista, múltiples herramientas no invasivas para el análisis de los pacientes con EHGNA y EHNA, ya fueron mencionados

los métodos de laboratorio y las imágenes diagnósticas. Estas últimas permiten objetivar los hallazgos histológicos y su impacto en la anatomía del órgano y poner de modo tangible los cambios en la arquitectura y el impacto en su fisiopatología.

### 3.7.2.1 Evaluación anatómica mediante imágenes diagnósticas

La evaluación imagenológica del hígado ha presentado una serie de avances sobre la biopsia hepática y biomarcadores séricos en la evaluación de la EHGNA, al ser no invasivas, poder evaluar un gran volumen del parénquima hepático y una menor variabilidad de la evaluación del tejido (Marzuillo et al., 2015).

#### - Ecografía

Presenta múltiples ventajas sobre el resto de las modalidades imagenológicas gracias a su amplia disponibilidad y dado que no irradia a los pacientes y se ha transformado en la principal modalidad de estudio en los pacientes con EHGNA (Jang & Song, 2023).

Las características imagenológicas de la EHGNA son un aumento en la ecogenicidad - al compararla con la corteza renal y el parénquima esplénico- , hepatomegalia y borramiento vascular intrahepático, paredes vasculares brillantes y definición de la pared de la vesícula biliar. Cada uno de estos hallazgos explicables por la acumulación intracelular de lípidos en las LDs, como se ve en la figura 3-11 (Li et al., 2018; Tamaki et al., 2022).

**Figura 3- 11:** Ecografía de un paciente con esteatosis hepática difusa



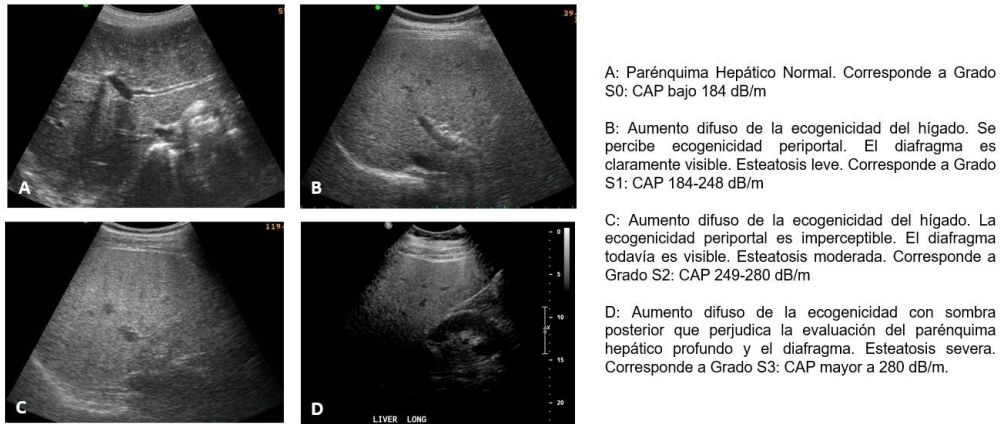
Tomado de: Gaillard F, Diffuse hepatic steatosis. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 15 May 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-7310>

La severidad se cataloga en ausente, leve -que usualmente se presenta como un aumento difuso de la ecogenicidad si se compara con el riñón o el bazo-, moderada -aumento de la ecogenicidad con una alteración en la visibilidad del diafragma y de la pared de la vena porta- y severa -como un gran aumento de la ecogenicidad y una extensión de la visibilidad reducida de las regiones posteriores del lóbulo hepático derecho- (Jang & Song, 2023).

Sin embargo, el modo B convencional de la ultrasonografía presenta algunas limitaciones. Tiene una gran exactitud para la presencia de la esteatosis moderada a severa, la sensibilidad para esteatosis leve es baja. Así mismo, el rendimiento diagnóstico en pacientes obesos también es menor. Por otro lado, no es un estudio cuantitativo y es operador-dependiente lo que le confiere una subjetividad importante afectado la reproducibilidad interobservador e intraobservador. Además, la ecografía convencional no permite diferenciar entre esteatosis, esteatohepatitis o graduar la fibrosis (Li et al., 2018; Tamaki et al., 2022).

Existen parámetros de medición cuantitativa con ultrasonido que incluyen el coeficiente de atenuación y el coeficiente de retrodispersión, útiles para la cuantificación de grasa hepática, se pueden definir los grados de esteatosis con este parámetro como se ve en la figura 3-12 (Li et al., 2018) .

**Figura 3- 12:** Grados de Esteatosis Hepática mediante el uso del parámetro del coeficiente de atenuación (CAP)



Tomado y modificado de: Goel A, Molinari A, Machang'a K, et al. Diffuse hepatic steatosis (grading). Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 15 May 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-33279>

La elastografía por ecografía es un estudio cuantitativo que mide la rigidez hepática para hacer una evaluación de la fibrosis y los hallazgos de inflamación en la EHNA. La razón de su utilidad es que la fibrosis actúa como una especie de andamiaje que causa rigidez en el parénquima, por tanto, la rigidez del tejido provee una información sobre la presencia y el grado de la fibrosis, se puede ver un ejemplo de cirrosis en la figura 3-13 (Barr et al., 2015; Li et al., 2018).

**Figura 3- 13:** Elastografía de un Hígado cirrótico



La elastografía muestra una velocidad de más de 2 m/s ( $> 11,9$  kPa), lo que indica cirrosis hepática. El hígado parece tosco y heterogéneo en ecotextura. La vena porta está agrandada y mide aproximadamente 1,6 cm.

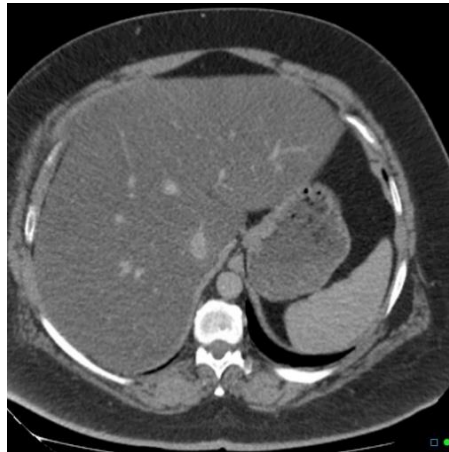
Tomada de: Ahmad Amin M, Cirrhosis (elastography). Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 15 May 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-152522>

### - Tomografía Computarizada

La absorción de los rayos X del tejido graso es menor que el tejido hepático normal, causando una reducción en la atenuación a medida que la concentración de grasa aumenta. De este modo, el parénquima hepático normal tiene unos 60 HU (Unidades Hounsfield) en una TC sin contraste y es hiperdenso con respecto al bazo (Jang & Song, 2023).

Se prefiere la TC sin contraste, su sensibilidad y especificidad para evaluar >30% de esteatosis macrovesicular se ha reportado en un 100% y 95% respectivamente con un punto de corte de 58 HU y de 73% y 100% respectivamente con un punto de corte de 42 HU (Li et al., 2018). Las imágenes correspondientes a Tomografía Computarizada, pueden verse en la Figura 3-14.

**Figura 3- 14:** Tomografía computarizada (corte axial) que muestra esteatosis hepática



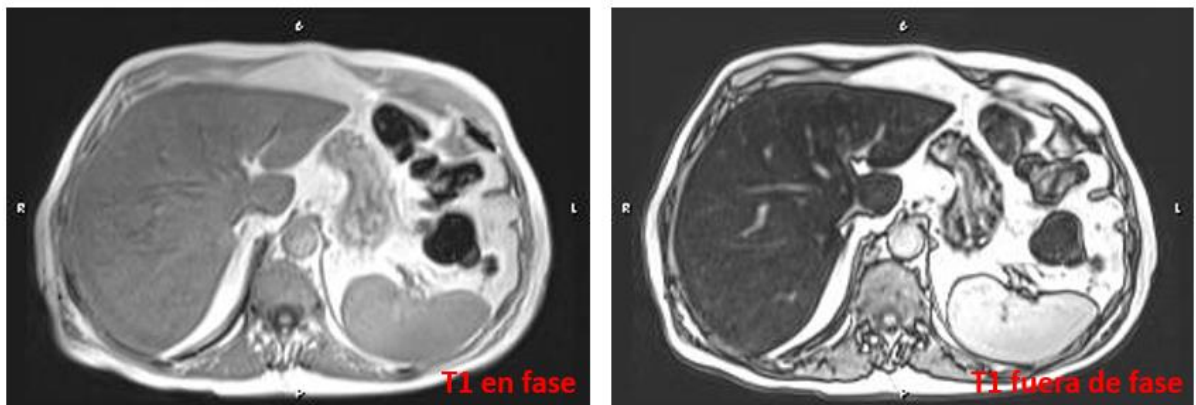
Tomada de: O'Donnell C, Fatty liver (steatosis). Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 15 May 2024)  
<https://doi.org/10.53347/rID-27910>

### - Resonancia Magnética

Gracias a sus características técnicas permite detectar y evaluar el contenido de lípidos a través de la detección de señales de protones presentes en el agua y la grasa (Jang & Song, 2023). Los métodos convencionales de RM incluyen imágenes con cambio químico o técnicas de supresión de grasa, pueden ser utilizados para la realización cualitativa de la

esteatosis (Jang & Song, 2023). La sensibilidad y especificidad para la RM en la identificación de esteatosis histológicamente diagnosticada es de 76.7%-90% y 87.1%-91%, respectivamente (Li et al., 2018). Las imágenes correspondientes a Resonancia magnética pueden verse en la Figura 3-15.

**Figura 3- 15:** Secuencia T1 de Resonancia Magnética de paciente con Esteatosis Hepática



Tomadas y modificadas de: Tsoiriev A, Diffuse hepatic steatosis. Case study, Radiopaedia.org (Accessed on 15 May 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-33705>

## 4. Conclusiones

Después de recorrer el camino fascinante de las hepatopatías crónicas, en el que una serie de características a nivel molecular, condicionan cambios a nivel celular y posteriormente a nivel tisular que influyen cambios macroscópicos afectando durante todo el proceso la homeostasis hepática y finalmente la fisiología del cuerpo en general.

Ha sido todo un reto ahondar en cada característica desde los conceptos morfológicos básicos, ya que la segmentación del conocimiento que la academia ha manejado hasta ahora muchas veces le brinda al estudiante -y en mi caso, al futuro docente- hace que el saber de las ciencias básicas se tome como algo alejado de la práctica clínica en escenarios como el hospital.

Sin embargo, una vez se aborda el conocimiento médico como un todo es revelador. Aquel devenir es evidente en el presente trabajo y sinceramente espero que haya sido tangible este esfuerzo de ampliar la cosmovisión sobre un tema tan actual como son las hepatopatías crónicas representadas en las figuras de la EHGNA y la EHNA.

De este modo, luego de entender la embriología hepática -desde sus bases moleculares y complejas interacciones celulares- es posible entender la distribución anatómica de varias estructuras y la capacidad inherente de regeneración hepática que mantiene sus funciones cuidadosamente reguladas.

---

A su vez, el conocimiento la anatomía hepática normal nos lleva a entender el sentido de las funciones hepáticas y la fisiología de cada componente, así como su papel en el ambiente intra y extrahepático, confiriéndole a este órgano una importancia que va más allá de ser una especie de “fábrica de procesamiento metabólico”, a ser un actor transversal que influye no solo en el nivel metabólico, sino el inmunológico, vascular, gastrointestinal, entre otros.

Por su parte, identificar los componentes histológicos de aquella estructura anatómica ha permitido ampliar la cosmovisión que se tiene sobre el hígado y como cada componente posee una función estrechamente emparentada con la de los demás, así mismo la presencia de factores moleculares que regulan las funciones y relaciones intercelulares cuya actividad determina el destino y el desenlace de ciertas situaciones en el microambiente hepático.

Comprender el papel crucial que tiene cada una de estas características en múltiples niveles lleva a entender a la embriología, la anatomía y la histología, como pilares fundamentales del conocimiento médico en general, que no solamente sientan las bases de un conocimiento y se quedan relegadas a un lejano inicio, sino que acompañan de manera transversal el devenir de la enseñanza y la aplicación de los saberes en la práctica clínica.

Por consiguiente, entender casa uno de los conceptos aprendidos durante estos dos años, ha cambiado mis perspectivas sobre el papel del docente de morfología en la formación de los profesionales de la salud y me han animado en lo personal, a mostrar esta cosmovisión en la que la enseñanza de la morfología humana no se limite a las aulas y los laboratorios -como el anfiteatro o los laboratorios de microscopía-, sino que llegue incluso a escenarios de práctica clínica en los que cada paciente -con sus dolencias- sea ejemplo vivo y cambiante de aquellas características morfológicas usuales aprendidas y que al salirse de un esquema estereotípico, los estudiantes -y más adelante los profesionales- logren identificar de un modo más certero a la enfermedad y su acercamiento sea mucho mejor.

Por otro lado, conocer el por qué se desarrollan los cambios en enfermedades como la EHGNA y la EHNA, permiten al profesional de la salud estrechar su relación con el paciente, permitiéndole dilucidar formas para impactar en el desarrollo de intervenciones terapéuticas no farmacológicas como la educación de los pacientes -por ejemplo, en

cuanto la implementación de estilos de vida saludables- y el desarrollo de intervenciones terapéuticas farmacológicas, lo que impactaría de forma importante a la población en general que hoy por hoy se encuentra en riesgo de desarrollar dichas patologías.

Para finalizar, es claro que el conocimiento científico ha avanzado progresivamente y a pasos agigantados para llegar a la información que fue presentada en este trabajo, sin embargo, aún faltan demasiadas cosas que descubrir que cambiarán paradigmas -y vidas- por lo que desde la posición como académicos podemos ser observadores de las cosas que vengan o ser partícipes activos en la construcción del nuevo conocimiento, para bien de nuestras semejantes, la humanidad.

## Bibliografía

- Abdelmalek, M. F. (2021). Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 2, pp. 85–86). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0>
- Abdel-Misih, S. R. Z., & Bloomston, M. (2010). Liver Anatomy. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 90, Issue 4, pp. 643–653). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.017>
- Agur, A., Dalley, A., & Moore, K. (2019). 5 Abdomen . In *Fundamentos de anatomía con orientación clínica* (6th ed.). Wolters Kluwer.
- Al-Awad, Adel, Granados, ;, Sánchez, ;, Arleen, Fernández, &, & Ramón 2. (2012). VARIANTE ANATÓMICA EN EL ORIGEN DE LA VENA PORTA: A PROPÓSITO DE UN CASO. Anatomical Variation in the Origin of Portal Vein: Case Report. Reporte de Caso Resumen. In *Revista Argentina de Anatomía Online* (Vol. 3).
- Alves-Bezerra, M., & Cohen, D. E. (2018). Triglyceride metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, 8(1), 1–22. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170012>
- Barr, R. G., Ferraioli, G., Palmeri, M. L., Goodman, Z. D., Garcia-Tsao, G., Rubin, J., Garra, B., Myers, R. P., Wilson, S. R., Rubens, D., & Levine, D. (2015). Elastography assessment of liver fibrosis: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*, 276(3), 845–861. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150619>
- Bass, N. M. (1990). Fatty acid-binding protein expression in the liver: its regulation and relationship to the zonation of fatty acid metabolism. In *Molecular and Cellular Biochemistry* (Vol. 98).
- Bedossa, P. (2017). Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. In *Liver International* (Vol. 37, pp. 85–89). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/liv.13301>

- Bourebaba, N., & Marycz, K. (2021). Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development – A molecular overview. In *Pharmacological Research* (Vol. 170). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105739>
- Boyer, J. L. (2013). Bile formation and secretion. *Comprehensive Physiology*, 3(3), 1035–1078. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120027>
- Brown, G. T., & Kleiner, D. E. (2016). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 65, Issue 8, pp. 1080–1086). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.11.008>
- Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Carpenter, D. H., Rinella, M., Harrison, S. A., Loomba, R., Younossi, Z., Neuschwander-Tetri, B. A., & Sanyal, A. J. (2021). NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. In *Hepatology* (Vol. 73, Issue 5, pp. 2028–2038). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hep.31599>
- Bruzzi, S., Sutti, S., Giudici, G., Burlone, M. E., Ramavath, N. N., Toscani, A., Bozzola, C., Schneider, P., Morello, E., Parola, M., Pirisi, M., & Albano, E. (2018). B2-Lymphocyte responses to oxidative stress-derived antigens contribute to the evolution of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.015>
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- Caldwell, S., & Lackner, C. (2017). Perspectives on NASH histology: Cellular ballooning. *Annals of Hepatology*, 16(2), 182–184. <https://doi.org/10.5604/16652681.1231550>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., Charlton, M., & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005–2023. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
- Chiva, L. M., & Magrina, J. (2018). Abdominal and Pelvic Anatomy. In *Principles of Gynecologic Oncology Surgery* (pp. 3–49). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42878-1.00002-X>
- Coulon, S., Heindryckx, F., Geerts, A., Van Steenkiste, C., Colle, I., & Van Vlierberghe, H. (2011). Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. In *Liver International* (Vol. 31, Issue 2, pp. 146–162). <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x>

- De, A., & Duseja, A. (2020). Natural History of Simple Steatosis or Nonalcoholic Fatty Liver. In *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* (Vol. 10, Issue 3, pp. 255–262). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.09.005>
- De Muynck, K., Vanderborght, B., Van Vlierberghe, H., & Devisscher, L. (2021). The gut–liver axis in chronic liver disease: A macrophage perspective. In *Cells* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10112959>
- Di-Iacovo, N., Pieroni, S., Piobbico, D., Castelli, M., Scopetti, D., Ferracchiato, S., Della-Fazia, M. A., & Servillo, G. (2023). Liver Regeneration and Immunity: A Tale to Tell. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms24021176>
- Dixon, L. J., Barnes, M., Tang, H., Pritchard, M. T., & Nagy, L. E. (2013). Kupffer cells in the liver. *Comprehensive Physiology*, 3(2), 785–797. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120026>
- Dutta, S., Mishra, S. P., Sahu, A. K., Mishra, K., Kashyap, P., & Sahu, B. (2021). *Hepatocytes and Their Role in Metabolism*. [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)
- Elchaninov, A., Vishnyakova, P., Menyailo, E., Sukhikh, G., & Fatkhudinov, T. (2022). An Eye on Kupffer Cells: Development, Phenotype and the Macrophage Niche. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23179868>
- Filali-Mouncef, Y., Hunter, C., Roccio, F., Zagkou, S., Dupont, N., Primard, C., Proikas-Cezanne, T., & Reggiori, F. (2022). The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease. In *Autophagy* (Vol. 18, Issue 1, pp. 50–72). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1895658>
- Forbes, S. J., & Newsome, P. N. (2016). Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 13, Issue 8, pp. 473–485). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.97>
- Gartner, L. (2021). Aparato digestivo: Gándulas. In *Texto de Histología Atlas a color* (5th ed., pp. 517–530). Elsevier.
- Gracia-Sancho, J., Caparrós, E., Fernández-Iglesias, A., & Francés, R. (2021). Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 6, pp. 411–431). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00411-3>
- Grigoraș, A., Giușcă, S. E., Avădănei, E. R., Amălinei, C., & Căruntu, I.-D. (2016). Pointing at Ito cell, from structure to function (... or Cinderella story in liver histology). *Rom J Morphol Embryol*, 57(3), 915–923. <http://www.rjme.ro/>

- Hammoutene, A., & Rautou, P.-E. (2019). *Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease*. 1278–1291.
- Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11, 451–496. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044224>
- Hora, S., & Wuestefeld, T. (2023). Liver Injury and Regeneration: Current Understanding, New Approaches, and Future Perspectives. In *Cells* (Vol. 12, Issue 17). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cells12172129>
- Huang, T., Behary, J., & Zekry, A. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. In *Internal Medicine Journal* (Vol. 50, Issue 9, pp. 1038–1047). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/imj.14709>
- Huang, W., Han, N., Du, L., Wang, M., Chen, L., & Tang, H. (2021). A narrative review of liver regeneration—from models to molecular basis. *Annals of Translational Medicine*, 9(22), 1705–1705. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5234>
- Huby, T., & Gautier, E. L. (2022). Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 22, Issue 7, pp. 429–443). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00639-3>
- Ikura, Y. (2020, July 1). *Nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*. Pathology Outlines . <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverNASH.html>
- Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 75, Issue 18, pp. 3313–3327). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
- Jang, W., & Song, J. S. (2023). Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification: A Review. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111852>
- Jung, Y., Witek, R. P., Syn, W. K., Choi, S. S., Omenetti, A., Premont, R., Guy, C. D., & Diehl, A. M. (2010). Signals from dying hepatocytes trigger growth of liver progenitors. *Gut*, 59(5), 655–665. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.204354>

- Juza, R. M., & Pauli, E. M. (2014). Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. In *Clinical Anatomy* (Vol. 27, Issue 5, pp. 764–769). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ca.22350>
- Kamm, D. R., & McCommis, K. S. (2022). Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *The Journal of Physiology*, 600(8), 1825–1837. <https://doi.org/10.1113/JP281061>
- Kanamori, Y., Tanaka, M., Itoh, M., Ochi, K., Ito, A., Hidaka, I., Sakaida, I., Ogawa, Y., & Suganami, T. (2021). Iron-rich Kupffer cells exhibit phenotypic changes during the development of liver fibrosis in NASH. *IScience*, 24(2). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.102032>
- Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. L. (2016). Chapter 17. Digestive Glands. In *Histology and Cell Biology An introduction to Pathology* (4th ed.). Elsevier .
- Kleiner, D. E., & Makhlouf, H. R. (2016). Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. In *Clinics in Liver Disease* (Vol. 20, Issue 2, pp. 293–312). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.011>
- Kordes, C., Sawitza, I., & Häussinger, D. (2008). Canonical Wnt signaling maintains the quiescent stage of hepatic stellate cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 367(1), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.12.085>
- Krenkel, O., & Tacke, F. (2017). Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 17, Issue 5, pp. 306–321). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>
- Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2019). 109 Hígado . In *Anatomía Humana* (5th ed., Vol. 2). Panamericana.
- Lau, C., Kalantari, B., Batts, K. P., Ferrell, L. D., Nyberg, S. L., Graham, R. P., & Moreira, R. K. (2021). The Voronoi theory of the normal liver lobular architecture and its applicability in hepatic zonation. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88699-2>
- Li, Q., Dhyani, M., Grajo, J. R., Sirlin, C., & Samir, A. E. (2018). Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 10(8), 530–542. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>
- Llewellyn, J., Fede, C., Loneker, A. E., Friday, C. S., Hast, M. W., Theise, N. D., Furth, E. E., Guido, M., Stecco, C., & Wells, R. G. (2023). Glisson’s capsule matrix structure and function is altered in patients with cirrhosis irrespective of aetiology. *JHEP Reports*, 5(9). <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100760>

- Lua, I., & Asahina, K. (2016). The role of mesothelial cells in liver development, injury, and regeneration. In *Gut and Liver* (Vol. 10, Issue 2, pp. 166–176). Joe Bok Chung. <https://doi.org/10.5009/gnl15226>
- Mahadevan, V. (2020). Anatomy of the liver. In *Surgery (Oxford)* (Vol. 38, Issue 8, pp. 427–431). <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.10.004>.
- Mak, K. M., & Shin, D. W. (2021). Hepatic sinusoids versus central veins: Structures, markers, angiocrines, and roles in liver regeneration and homeostasis. In *Anatomical Record* (Vol. 304, Issue 8, pp. 1661–1691). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ar.24560>
- Marzuillo, P., Grandone, A., Perrone, L., & Miraglia Del Giudice, E. (2015). Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(21), 6444–6450. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6444>
- Mathew, R. P., & Venkatesh, S. K. (2018). Liver vascular anatomy: a refresher. *Abdominal Radiology*, 43(8), 1886–1895. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1623-z>
- Matsumoto, M., Zhang, J., Zhang, X., Liu, J., Jiang, J. X., Yamaguchi, K., Taruno, A., Katsuyama, M., Iwata, K., Ibi, M., Cui, W., Matsuno, K., Marunaka, Y., Itoh, Y., Torok, N. J., & Yabe-Nishimura, C. (2018). The NOX1 isoform of NADPH oxidase is involved in dysfunction of liver sinusoids in nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 115, 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.019>
- Maurice J, Manousou P. (2018) Non-alcoholic fatty liver disease. In *Clin Med (Lond)* (Vol. 18(3):245-250). <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-3-245>.
- Michalopoulos, G. K. (2013). Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 485–513. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120014>
- Michalopoulos, G. K., & Bhushan, B. (2021). Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 1, pp. 40–55). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
- Mooring, M., Fowl, B. H., Lum, S. Z. C., Liu, Y., Yao, K., Softic, S., Kirchner, R., Bernstein, A., Singhi, A. D., Jay, D. G., Kahn, C. R., Camargo, F. D., & Yimlamai, D. (2020). Hepatocyte Stress Increases Expression of Yes-Associated Protein and Transcriptional Coactivator With PDZ-Binding Motif in Hepatocytes to Promote Parenchymal Inflammation and Fibrosis. *Hepatology*, 71(5), 1813–1830. <https://doi.org/10.1002/hep.30928>
- Nassir, F. (2022). NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. In *Biomolecules* (Vol. 12, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>

- Nassir, F., & Ibdah, J. A. (2014). Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 15, Issue 5, pp. 8713–8742). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms15058713>
- Netter, F. (2010). *Atlas of Human Anatomy* (J. Hansen, B. Benninger, J. Brueckner, S. Carmichael, N. Granger, & S. Tubbs, Eds.; 5th ed.). Elsevier.
- Ober, E. A., & Lemaigre, F. P. (2018). Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. In *Journal of Hepatology* (Vol. 68, Issue 5, pp. 1049–1062). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.005>
- Papatheodoridi, M., & Cholongitas, E. (2019). Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current Pharmaceutical Design*, 24(38), 4574–4586. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117102111>
- Paranjpe, S., Bowen, W. C., Mars, W. M., Orr, A., Haynes, M. M., DeFrances, M. C., Liu, S., Tseng, G. C., Tsagianni, A., & Michalopoulos, G. K. (2016). Combined systemic elimination of MET and epidermal growth factor receptor signaling completely abolishes liver regeneration and leads to liver decompensation. *Hepatology*, 64(5), 1711–1724. <https://doi.org/10.1002/hep.28721>
- Park, S. W., Zhou, Y., Lee, J., Lu, A., Sun, C., Chung, J., Ueki, K., & Ozcan, U. (2010). The regulatory subunits of PI3K, p85 $\alpha$  and p85B, interact with XBP-1 and increase its nuclear translocation. *Nature Medicine*, 16(4), 429–437. <https://doi.org/10.1038/nm.2099>
- Pawlina, W., & Ross, M. H. (2015). 18 SISTEMA DIGESTIVO III: HÍGADO, VESÍCULA BILIAR Y PÁNCREAS. In *Ross Histología texto y Atlas* (8th ed., pp. 666–680). Wolters Kluwer.
- Perin, S., McCann, C. J., Borrelli, O., De Coppi, P., & Thapar, N. (2017). Update on foregut molecular embryology and role of regenerative medicine therapies. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00091>
- Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., & Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. In *BMC Endocrine Disorders* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
- Powell, E. E., Wong, V. W. S., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10290, pp. 2212–2224). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
- Prieto-Ortiz, J. E., Sánchez-Luque, C. B., & Ortega-Quiroz, R. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease part 1: general aspects, epidemiology. pathophysiology and natural

- history. In *Revista Colombiana de Gastroenterología* (Vol. 37, Issue 4, pp. 420–433). Asociacion Colombiana de Gastroenterología.  
<https://doi.org/10.22516/25007440.952>
- Pro, E. A. (2014). Abdomen . In *Anatomía clinica* (2nd ed., pp. 621–632). Panamericana.
- Rada, P., González-Rodríguez, Á., García-Monzón, C., & Valverde, Á. M. (2020). Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? In *Cell Death and Disease* (Vol. 11, Issue 9). Springer Nature.  
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-03003-w>
- Rani, R., & Gandhi, C. R. (2023). Stellate cell in hepatic inflammation and acute injury. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 238, Issue 6, pp. 1226–1236). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.31029>
- Ribeiro, M. D. C., & Szabo, G. (2021). Role of the Inflammasome in Liver Disease. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (Vol. 17, pp. 345–365). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-032521-102529>
- Ross, M. A., Sander, C. M., Kleeb, T. B., Watkins, S. C., & Stolz, D. B. (2001). Spatiotemporal expression of angiogenesis growth factor receptors during the revascularization of regenerating rat liver. *Hepatology*, 34(6), 1135–1148.  
<https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29624>
- Sadler, T. W. (2019). 15 Sistema Digestivo . In *Langman Embriología médica* (14th ed., pp. 377–412). Wolters Kluwer.
- Sanders, F. W. B., & Griffin, J. L. (2016). De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews*, 91(2), 452–468. <https://doi.org/10.1111/brv.12178>
- Schneider, J. L., Suh, Y., & Cuervo, A. M. (2014). Deficient chaperone-mediated autophagy in liver leads to metabolic dysregulation. *Cell Metabolism*, 20(3), 417–432. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.009>
- Schroeder, B., Schulze, R. J., Weller, S. G., Sletten, A. C., Casey, C. A., & McNiven, M. A. (2015). The small GTPase Rab7 as a central regulator of hepatocellular lipophagy. *Hepatology*, 61(6), 1896–1907. <https://doi.org/10.1002/hep.27667>
- Schulze, R. J., Schott, M. B., Casey, C. A., Tuma, P. L., & McNiven, M. A. (2019). The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. In *Journal of Cell Biology* (Vol. 218, Issue 7, pp. 2096–2112). Rockefeller University Press.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.201903090>
- Schuster, S., Cabrera, D., Arrese, M., & Feldstein, A. E. (2018). Triggering and resolution of inflammation in NASH. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol.

- 15, Issue 6, pp. 349–364). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>
- Serhan, C. N. (2017). Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms. In *FASEB Journal* (Vol. 31, Issue 4, pp. 1273–1288). FASEB. <https://doi.org/10.1096/fj.201601222R>
- Singh Monga, S. P., & Behari, J. (2010). Chapter 20 - Molecular Basis of Liver Disease. In W. B. Coleman & G. Tsongalis (Eds.), *Essentials Concepts in Molecular Pathology* (pp. 263–278). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374418-0.00029-3>
- Soares-da-Silva, F., Peixoto, M., Cumano, A., & Pinto-do-Ó, P. (2020). Crosstalk Between the Hepatic and Hematopoietic Systems During Embryonic Development. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00612>
- Srimani, P., & Saha, A. (2020). Liver morphology: anatomical study about the outer aspects. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 42(12), 1425–1434. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02485-9>
- Suflețel, R. T., Melincovici, C. S., Gheban, B. A., Toader, Z., & Mișu, C. M. (2020). Hepatic stellate cells - from past till present: Morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 61(3), 615–642. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.01>
- Sunny, N. E., Bril, F., & Cusi, K. (2017). Mitochondrial Adaptation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Novel Mechanisms and Treatment Strategies. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 28, Issue 4, pp. 250–260). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.11.006>
- Takahashi, Y., & Fukusato, T. (2014). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), 15539–15548. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15539>
- Tamaki, N., Ajmera, V., & Loomba, R. (2022). Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 18, Issue 1, pp. 55–66). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00584-0>
- Tanimizu, N. (2022). The neonatal liver: Normal development and response to injury and disease. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 27(1). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101229>
- Tateya, S., Rizzo, N. O., Handa, P., Cheng, A. M., Morgan-Stevenson, V., Daum, G., Clowes, A. W., Morton, G. J., Schwartz, M. W., & Kim, F. (2011). Endothelial NO/cGMP/VASP signaling attenuates kupffer cell activation and hepatic insulin

- resistance induced by high-fat feeding. *Diabetes*, 60(11), 2792–2801.  
<https://doi.org/10.2337/db11-0255>
- Theise, N. D. (2021). Hígado y Vesícula Biliar. In V. Kumar, A. Abbas, & J. Aster (Eds.), *Robbins Y Cotran Patología Estructural Y Funcional* (10th ed., pp. 821–895). Elsevier.
- Tiniakos, D. G., Vos, M. B., & Brunt, E. M. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease: Pathology and pathogenesis. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (Vol. 5, pp. 145–171). <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102132>
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current Biology*, 27(21), R1147–R1151. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
- Valenti, L., Mendoza, R. M., Rametta, R., Maggioni, M., Kitajewski, C., Shawber, C. J., & Pajvani, U. B. (2013). Hepatic notch signaling correlates with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes*, 62(12), 4052–4062.  
<https://doi.org/10.2337/db13-0769>
- Wallace, S. J., Tacke, F., Schwabe, R. F., & Henderson, N. C. (2022). Understanding the cellular interactome of non-alcoholic fatty liver disease. In *JHEP Reports* (Vol. 4, Issue 8). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100524>
- Wolf, M. J., Adili, A., Piotrowitz, K., Abdullah, Z., Boege, Y., Stemmer, K., Ringelhan, M., Simonavicius, N., Egger, M., Wohlleber, D., Lorentzen, A., Einer, C., Schulz, S., Clavel, T., Protzer, U., Thiele, C., Zischka, H., Moch, H., Tschöp, M., ... Heikenwalder, M. (2014). Metabolic activation of intrahepatic CD8+ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes. *Cancer Cell*, 26(4), 549–564.  
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.09.003>
- Xu, G. X., Wei, S., Yu, C., Zhao, S. Q., Yang, W. J., Feng, Y. H., Pan, C., Yang, K. X., & Ma, Y. (2023). Activation of Kupffer cells in NAFLD and NASH: mechanisms and therapeutic interventions. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1199519>
- Xu, R., Huang, H., Zhang, Z., & Wang, F. S. (2014). The role of neutrophils in the development of liver diseases. In *Cellular and Molecular Immunology* (Vol. 11, Issue 3, pp. 224–231). Chinese Soc Immunology. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.2>
- Yoo, K. S., Lim, W. T., & Choi, H. S. (2016). Biology of cholangiocytes: From bench to bedside. In *Gut and Liver* (Vol. 10, Issue 5, pp. 687–698). Joe Bok Chung. <https://doi.org/10.5009/gnl16033>

- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. In *Journal of Hepatology* (Vol. 70, Issue 3, pp. 531–544). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Younossi, Z. M., Loomba, R., Anstee, Q. M., Rinella, M. E., Bugianesi, E., Marchesini, G., Neuschwander-Tetri, B. A., Serfaty, L., Negro, F., Caldwell, S. H., Ratziu, V., Corey, K. E., Friedman, S. L., Abdelmalek, M. F., Harrison, S. A., Sanyal, A. J., Lavine, J. E., Mathurin, P., Charlton, M. R., ... Lindor, K. (2018). Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. In *Hepatology* (Vol. 68, Issue 1, pp. 349–360). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hep.29721>
- Zhang, H., Liu, M., Zhong, W., Zheng, Y., Li, Y., Guo, L., Zhang, Y., Ran, Y., Zhao, J., Zhou, L., & Wang, B. (2021). Leaky Gut Driven by Dysbiosis Augments Activation and Accumulation of Liver Macrophages via RIP3 Signaling Pathway in Autoimmune Hepatitis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624360>
- Zhu, C., Tabas, I., Schwabe, R. F., & Pajvani, U. B. (2021). Maladaptive regeneration — the reawakening of developmental pathways in NASH and fibrosis. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 2, pp. 131–142). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00365-6>
- Zhu, L., Baker, S. S., Liu, W., Tao, M. H., Patel, R., Nowak, N. J., & Baker, R. D. (2011). Lipid in the livers of adolescents with nonalcoholic steatohepatitis: Combined effects of pathways on steatosis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60(7), 1001–1011. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.10.003>