

Consecuencias patogénicas de la translocación bacteriana en la cirrosis hepática

A. Albillos, A. de la Hera y M. Álvarez-Mon

Departamento de Medicina. Unidad Asociada I+D del CSIC. Hospital Ramón y Cajal. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid.

La posible contribución de las bacterias intestinales al daño hepático agudo y crónico fue descrita por primera vez hace más de 50 años, cuando se comprobó que las sulfamidas aminoraban la toxicidad hepática inducida por tetracloruro de carbono¹. Estudios posteriores han investigado en diversas condiciones experimentales esta hipótesis, así como validarla en pacientes con cirrosis. En este artículo describimos los mecanismos por los que se considera que las bacterias o sus productos (endotoxinas) acceden desde la luz intestinal al torrente sanguíneo y linfático, y las consecuencias de este hecho en la patogenia de las alteraciones inmunológicas y hemodinámicas de la cirrosis.

Las infecciones bacterianas son frecuentes en pacientes con cirrosis hepática, especialmente en aquellos con ascitis, siendo la peritonitis bacteriana y la bacteriemia espontánea las más características. Se considera que su mecanismo patogénico principal es la translocación bacteriana (TB), esto es, el tránsito de bacterias desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y a otros órganos extraintestinales^{2,3}. En concordancia, estas infecciones son causadas en su mayoría por gérmenes gramnegativos de origen entérico y su incidencia se reduce tras descontaminación intestinal selectiva²⁻⁵. Se ha comprobado, asimismo, identidad genotípica entre los microorganismos cultivados en el ileón y en los ganglios mesentéricos⁶.

Los factores principales que, en condiciones normales, evitan la TB son el equilibrio de las poblaciones de bacterias fecales, esencialmente controlado por el peristaltismo intestinal, la indemnidad de la barrera epitelial y la competencia del sistema inmune. En la cirrosis, la translocación ocurre como resultado de sobrecrecimiento bacteriano y de daño en la barrera intestinal^{3,7}. Se ha constatado en pacientes y en animales cirróticos con ascitis un enlentecimiento de la velocidad de tránsito intestinal y una tasa

se sobrecrecimiento del 50-70%^{3,7-9}. Además, las maniobras que aceleran el tránsito intestinal (procinéticos, propranolol) reducen la tasa de TB^{3,9}. En la patogenia de este trastorno de la motilidad intestinal, se ha implicado el aumento de la actividad adrenérgica y de la síntesis de óxido nítrico presentes en la cirrosis con ascitis³.

La participación patogénica del sistema inmune en la génesis de la TB que ocurre en la cirrosis se conoce de forma limitada. Es importante destacar que sólo se detecta TB en una fracción de animales o pacientes cirróticos: aproximadamente un 30% de aquellos con ascitis^{2,3,10}; en éstos el grado de insuficiencia hepática, hipertensión portal y alteración del sistema inmune son mayores. Por otra parte, la TB no es un hecho infrecuente en individuos sanos, pero el sistema inmune indemne es capaz de eliminar los gérmenes que alcancen el ganglio mesentérico. El criterio actual de TB exige el crecimiento en cultivo de las bacterias presentes en el ganglio mesentérico, para lo que se requiere la viabilidad de los microorganismos. Por tanto, para que exista TB, como ocurre en la cirrosis con ascitis, puede requerirse cierta incompetencia de los mecanismos defensivos frente a las bacterias. Explorando esta hipótesis, diversos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado en las fases avanzadas de la cirrosis experimental y humana un defecto en la capacidad bacteriostática y opsonómica del suero, en la fagocitosis de los neutrófilos, y en la efectora de otras células inmunocompetentes¹¹⁻¹⁵. Además, la hiperemia esplácnica asociada a la hipertensión portal daña el rodamiento, adhesión y migración de las células fagocíticas en las vénulas mesentéricas^{16,17}. Este conjunto de anomalías posiblemente contribuya a facilitar la progresión y la diseminación de las infecciones locales en la cirrosis, con resultado de bacteriemia y de colonización metástasica. Por otra parte, y ampliando el concepto de TB, es probable que este término deba extenderse para incluir no sólo las bacterias sino también sus productos (endotoxinas). Se ha constatado en pacientes cirróticos sometidos a cirugía derivativa un gradiente en el nivel de endotoxina entre la circulación portal y la sistémica¹⁸.

Una vez que los gérmenes (generalmente gramnegativos) interactúan con el sistema inmune de la pared intestinal y de los ganglios mesentéricos, la liberación de endotoxinas

Correspondencia: Dr. A. Albillos.
 Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina.
 Universidad de Alcalá. Hospital Ramón y Cajal.
 Ctra. Colmenar Viejo, km 9,1. 28034 Madrid.

y otros productos bacterianos provoca diversos efectos biológicos sobre las células inmunocompetentes residentes y las que desde la sangre emigran al territorio afectado. Así, la endotoxina puede inducir a los macrófagos tisulares a generar citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) interleucina (IL)-1 β , IL-6 y otras¹⁹. Estas citocinas son biológicamente activas con efectos moduladores sobre la activación, crecimiento, localización tisular y viabilidad de diferentes poblaciones celulares, incluyendo las del sistema inmune-inflamatorio. El TNF- α posee una función reguladora sobre las células accesorias, linfocitos T, B y *natural killer* (NK), y polimorfonucleares. Esta citocina, además, es capaz de provocar estrés y daño en las células residentes parenquimatosas, causando la generación de reactantes inflamatorios. El TNF- α también ejerce una acción morfogénica en los ganglios linfáticos, favoreciendo la cooperación entre células accesorias, macrófagos y linfocitos. Sin embargo, sus efectos no se limitan al ganglio linfático, sino que, en función del grado de producción, pueden activar el endotelio de los vasos regionales y modificar el patrón de migración celular¹⁹. Se ha postulado que valores más elevados contribuyen a la disregulación del sistema inmune y al deterioro en la hemodinámica sistémica de los pacientes con cirrosis^{20,21}. En relación con esto, se ha observado un aumento en el contenido de TNF- α en los ganglios mesentéricos de ratas cirróticas con TB que se halla en correlación directa con la concentración sérica de esta citocina²². De modo similar a lo descrito en otros modelos de TB, en la cirrosis el intestino y su tejido linfoide asociado se constituye en un órgano productor de citocinas que contribuye a incrementar el valor circulante de éstas²³. Por último, valores elevados de TNF- α pueden ejercer efectos apoptóticos directos sobre el hepatocito y agravar el daño estructural y funcional del hígado cirrótico²⁴. Apenas se dispone de información a este respecto, pues la contribución de la endotoxinemia al daño hepático ha sido estudiada fundamentalmente en modelos de fracaso hepático agudo y de isquemia-reperfusión.

La translocación de bacterias intestinales o de sus productos a la circulación sistémica es un proceso crónico, pero de desarrollo fluctuante y episódico, en los pacientes con cirrosis. Este hecho microbiológico somete al sistema inmune a una presión antigenica y a una exposición a productos con actividad immunomoduladora de forma prolongada y recurrente, que conduce a un estado de activación inadecuada de células accesorias, monocitos y linfocitos. De acuerdo con esta predicción, la investigación en cirrosis experimental y humana demuestra la existencia de alteraciones en los valores sanguíneos de la concentración de diferentes citocinas, quimiocinas y de sus receptores y antagonistas solubles²⁵⁻²⁹. Además, también se ha objetivado en la sangre periférica de los pacientes y modelos experimentales de cirrosis un incremento en la expresión de marcadores de superficie leucocitarios asociados a activación celular^{30,31}. Nuestro grupo ha objetivado de forma reciente que en los monocitos de los pacientes cirróticos con translocación de bacterias o de sus productos existe hi-

perexpresión de moléculas de clase II del sistema mayor de histocompatibilidad, así como de moléculas de membrana implicadas en la activación de los linfocitos T y en la regulación del tráfico sanguíneo y distribución celular³¹. De forma asociada, el compartimiento T de estos enfermos presenta una redistribución de sus componentes, con un desequilibrio del estado consecuente a la exposición antigenica-activación y adquisición de la memoria inmunológica. Además, estas células T evidencian una alteración de su capacidad regulatoria, identificándose una disminución de la secreción de citocinas con efecto supresor de la inflamación³². De forma característica, a pesar del estímulo reiterado de la endotoxinemia, la cirrosis se asocia a un incremento en la sensibilidad de los monocitos al lipopolisacárido bacteriano (LPS) con producción aumentada de TNF- α e IL-6^{32,33}. La TB, aun contribuyendo decisivamente a las alteraciones del sistema inmune de la cirrosis, no es el único factor responsable de éstas. También pueden intervenir en su patogenia, y en función de la etiología y evolución, el alcohol, la infección por los virus de la hepatitis, la malnutrición, las anomalías metabólicas y endocrinas propias de la insuficiencia hepática y otros factores no identificados³⁴⁻³⁶. Evidencias experimentales y clínicas indican que la TB acentúa el estado circulatorio hiperdinámico de la cirrosis. El óxido nítrico desempeña un papel clave en la patogenia de las alteraciones hemodinámicas que caracterizan esta enfermedad³⁷. La hipótesis inicial postulaba que las citocinas proinflamatorias liberadas como consecuencia de la interacción del lipopolisacárido bacteriano con los monocitos eran el estímulo para la síntesis de óxido nítrico en la cirrosis, a través de un aumento en la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (ONSi)³⁸. Hoy día, se sabe que la ONS endotelial constitutiva es la principal responsable del aumento en la producción de óxido nítrico en la cirrosis, y la fuerza de rozamiento en la pared del vaso su estímulo más importante³⁹⁻⁴¹. Junto a ello, existen datos que sugieren que las bacterias intestinales podrían incrementar la síntesis de óxido nítrico y, con ello, la vasodilatación periférica de esta enfermedad. En modelos experimentales y en pacientes con cirrosis, se ha constatado una relación directa entre la endotoxinemia y la concentración sérica de nitratos-nitritos, así como un mayor grado de vasodilatación periférica y de hiporespuesta a vasoconstrictores en aquellos individuos con TB^{21,31,42}. En ellos, la descontaminación intestinal reduce el valor de nitratos-nitritos y aminora el grado de vasodilatación^{31,42}. Es controvertido, no obstante, si este incremento en la síntesis de óxido nítrico que promueven las bacterias intestinales en la cirrosis es secundario a un aumento en la actividad de la isoforma endotelial o inducible de la ONS^{21,43}. Así pues, y de modo semejante a las consecuencias de otras maniobras que potencian la vasodilatación en la cirrosis^{44,45}, la TB podría contribuir a precipitar la descompensación y a reducir la supervivencia del paciente. Por último, se ha formulado la hipótesis que sugiere que las bacterias y endotoxinas pudieran incrementar la resistencia del hígado cirrótico al flujo portal⁴⁶. La endotoxina activa las células endoteliales de los sinu-

soides y de Kupffer y el estrés inflamatorio y oxidativo que genera modifica la microcirculación hepática^{47,48}. De forma experimental, se ha observado que la endotoxina incrementa la expresión del gen de la endotelina-1 en células sinusoidales hepáticas y la concentración plasmática y la respuesta presinusoidal y sinusoidal a esta hormona^{49,50}. No obstante, la contribución de la endotelina-1 al aumento de la resistencia intrahepática en la cirrosis parece escasa, pues el bloqueo de su efecto no se traduce en una reducción de la presión portal⁵¹.

Por lo tanto, la cirrosis avanzada constituye una situación fisiopatológica de enfermedad inflamatoria, en la que la actividad tisular se localiza de forma preferente en el territorio esplácnico y en el hígado, pero que conlleva una intensa repercusión en otros órganos de la economía. En la patogenia de esta inadecuada activación y disregulación del sistema inmune-inflamatorio participan diferentes señales. Es evidente que en la cirrosis la TB constituye un estímulo nosológico relevante, responsable de una anómala activación de células inmunocompetentes, especialmente demostrado en las células accesorias, con producción alterada de mediadores solubles (citocinas y quimiocinas). Las anomalías en los valores circulantes de estos mediadores y de sus antagonistas y bloqueadores biológicos inducen y perpetúan las alteraciones en la viabilidad y el comportamiento de las células residentes en distintos órganos y tejidos, entre los que se incluye el hígado. Este sustrato celular y molecular de naturaleza patogénica proinflamatoria se implica en el desarrollo de las alteraciones fisiopatológicas características de la cirrosis avanzada y, probablemente, condiciona la evolución clínica de los pacientes. La manipulación de la participación bacteriana puede modificar esta alteración del sistema inmune-inflamatorio y abrir nuevas expectativas de tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Leach BE, Forbes JC. Sulfonamide drugs as protective agents against carbon tetrachloride poisoning. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 361-363.
- Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West B. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-1841.
- Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillas A, Portero F, Freire I, Santos M et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 1: 43-48.
- Albillas A, Cuervas-Mons V, Millán I, Cantón T, Montes J, Barrios C et al. Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 134-140.
- Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almeda A et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-724.
- Llovet JM, Bartolí R, March F, Planas R, Vinado B, Cabré E et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998; 28: 307-313.
- Guarner C, Runyon B, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1372-1378.
- Chan CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dismotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190.
- Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zuñiga V, Planas R, Vinado B, Riva J et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858-863.
- Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-37.
- Hsu CC, Leevy CM. Inhibition of PHA-stimulated lymphocyte transformation by plasma from patients with advanced alcoholic cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 1971; 8: 749-760.
- Rajkovic IA, Williams R. Mechanisms of abnormalities in host defenses against bacterial infection in liver disease. *Clin Sci* 1985; 68: 247-253.
- Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252-262.
- Mellencamp MA, Preheim PC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 163: 1102-1108.
- Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fcγ receptor and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1122-1128.
- Panés J, Pérez-del-Pulgar S, Casadevall M, Salas A, Pizcueta P, Bosch J et al. Impaired mesenteric leukocyte recruitment in experimental portal hypertension in the rat. *Hepatology* 1999; 30: 445-453.
- Pérez-del-Pulgar S, Pizcueta P, Engel P, Bosch J, Rodés J. Endotoxin-induced neutrophil adhesion is impaired in the mesentery but not in the liver sinusoids of portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 2001. En prensa.
- Lumsden AB, Henderson JM, Kurner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 232-236.
- Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-1477.
- Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27: 1227-1232.
- Urman J, González-García M, Fernández J, Monescillo A, Peña E, Jiménez W et al. Cambios hemodinámicos en la disfunción circulatoria asociada a la peritonitis bacteriana espontánea. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:
- Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszman RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223-1233.
- Koo DJ, Zhou M, Jackman D, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH et al. Is gut the major source of proinflammatory cytokine release during polymicrobial sepsis? *Biochim Biophys Acta* 1999; 1454: 289-295.
- Higuchi M, Aggarwal BB, Yeh T. Activation of CPP32-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J Clin Invest* 1997; 99: 1751-1758.
- Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992; 103: 264-274.
- Tilg H, Vogel W, Wiedermann CJ, Shapiro L, Herold M, Judmaier G. Circulating interleukin 1 and tumor necrosis factor antagonists in liver disease. *Hepatology* 1993; 18: 1132-1138.
- Huang YS, Chan CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996; 24: 377-384.
- Baehr VV, Döcke WD, Plauth M, Liebenthal C, Küpperling S, Lochs H et al. Mechanisms of endotoxin tolerance in patients with alcoholic liver cirrhosis: role of interleukin 10, interleukin 1 receptor antagonist, and soluble tumor necrosis factor receptors as well as effector cell desensitisation. *Gut* 2000; 47: 281-287.

29. Adams DH, Burra P, Hubscher SG, Elias E, Newman W. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994; 19: 588-594.
30. Luna-Casado L, Díez-Ruiz A, Gutiérrez-Gea F, Santos-Pérez JL, Rico-Irles J, Wachter H et al. Increased peripheral mononuclear cells expression of adhesion molecules in alcoholic liver cirrhosis: its relation to immune activation. *J Hepatol* 1997; 27: 477-483.
31. Albillos A, De la Hera A, Monserrat J, Valero A, Ruiz del Árbol L, Calleja JL et al. La decontaminación intestinal selectiva revierte la activación del sistema inmune y mejora la vasodilatación periférica en pacientes cirróticos con translocación bacteriana. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 82A.
32. Le Moine O, Marchant A, De Groot D, Azar C, Goldman M, Deviere J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 1436-1441.
33. Deviere J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J et al. Excessive in vitro bacterial polysaccharide-induced production of monokines in cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 628-634.
34. Ledesma F, Echevarría S, Lozano JL, Oloriz R, Álvarez C, Pons F. Interleukin-1 in alcoholic cirrhosis of the liver: the influence of nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 527-533.
35. Giron JA, Álvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL, Abreu L, Albillos A, Manzano L et al. Increased spontaneous and lymphokine-conditioned IgA and IgG synthesis by B cells from alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1992; 16: 664-670.
36. Laso FJ, Madruga JI, Girón JA, López A, Ciudad J, San Miguel JF et al. Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology* 1997; 25: 1096-1100.
37. Martin PY, Ginés P, Schrier R. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533-541.
38. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.
39. Morales-Ruiz M, Jiménez W, Pérez D, Ros J, Leivas A, Lamas S et al. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1996; 24: 1481-1486.
40. Martin P, Xu D, Niederberger M, Weigert A, Tsai P, St John J et al. Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996; 270: F494-F499.
41. Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28: 1467-1473.
42. Guarner C, Soriano G, Tomás A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J et al. Increased serum nitrates and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxinemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-1143.
43. Angeli P, Jiménez W, Dalla V, Volpin R, Fasolato S, Fernández G et al. La inhibición selectiva de la sintasa inducible del óxido nítrico reduce la vasodilatación esplácnica en ratas cirróticas con ascitis. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 110A.
44. Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Pérez-Paramo M, Tabuena MJ, Banares R et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995; 109: 1257-1265.
45. Ruiz del Árbol L, Monescillo A, Jiménez W, García-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 579-586.
46. Pannen BH, Bauer M, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG. Endotoxin pretreatment enhances portal venous contractile response to endothelin-1. *Am J Physiol* 1996; 270: H7-H15.
47. Clemens MG, Bauer M, Pannen BH, Bauer I, Zhang JX. Remodeling of hepatic microvascular responsiveness after ischemia/reperfusion. *Shock* 1997; 8: 80-85.
48. Eakes AT, Howard KM, Miller JE, Olson MS. Endothelin-1 production by hepatic endothelial cells: characterization and augmentation by endotoxin exposure. *Am J Physiol* 1997; 272: G605-G611.
49. Yamamoto S, Burman HP, O'Donnell CP, Cahill PA, Robotham JL. Endothelin causes portal and pulmonary hypertension in porcine endotoxinemic shock. *Am J Physiol* 1997; 272: H239-H249.