



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Clase Magistral: Disfunción del sistema inmune asociada a la cirrosis

Autor: Agustín Albillos, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid

La cirrosis se considera una enfermedad sistémica ya que afecta a la mayoría de los órganos y sistemas del cuerpo, incluido el sistema inmunológico. El término disfunción inmune asociada a cirrosis (CAID) se refiere al amplio espectro de alteraciones inmunes presentes en la cirrosis. La CAID se caracteriza por dos componentes, la inflamación sistémica y la inmunodeficiencia, que muestran una intensidad variable según la etapa de cirrosis y la presencia de eventos incidentales, p. ej. infecciones bacterianas.

Las alteraciones inmunitarias más graves se observan en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), un síndrome caracterizado por descompensación aguda de la cirrosis, fracaso de órganos y alta mortalidad a corto plazo. Los pacientes con ACLF tienen el grado más alto de inflamación sistémica e inmunodeficiencia, lo que contribuye no solo a un mayor riesgo de infecciones sino también a la patogenia del fracaso de órganos. Según la intensidad de CAID, se pueden caracterizar dos fenotipos inmunes diferentes: un fenotipo con inflamación sistémica de bajo grado presente en pacientes compensados y descompensados sin insuficiencia orgánica, y un fenotipo con inflamación sistémica de alto grado presente en pacientes con ACLF y caracterizado por inflamación e inmunodeficiencia graves. Estos fenotipos representan los extremos de un espectro continuo de alteraciones inmunitarias que, sin embargo, son potencialmente reversibles, dependiendo de la situación clínica.

Inflamación sistémica

La naturaleza dinámica de CAID es tal que la intensidad de la inflamación sistémica aumenta a medida que la cirrosis progresa desde la etapa compensada a la descompensada. De hecho,



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

se ha demostrado que los marcadores inflamatorios solo aumentan ligeramente en pacientes con cirrosis compensada, se observan diferentes grados y perfiles inflamatorios en la descompensación aguda sin ACLF, y ciertas citocinas aumentan significativamente en aquellos con ACLF. Los mediadores de la adhesión y migración de leucocitos están particularmente regulados al alza en pacientes con ACLF y algunos de estos marcadores (VCAM1, ICAM1 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) se correlacionan positivamente con la mortalidad a los 3 meses.

Los mecanismos que causan la inflamación sistémica son los siguientes: 1) Translocación de bacterias y patrones moleculares asociados a patógenos (PAM), como el LPS, procedentes del intestino. La permeabilidad intestinal aumenta en pacientes con cirrosis debido a alteraciones funcionales y anatómicas que afectan el revestimiento mucoso, las proteínas de la unión intercelular y las células endoteliales. Además, el sobrecrecimiento bacteriano y la disbiosis contribuyen a la migración de bacterias y/o sus productos desde la luz intestinal a la circulación sistémica o al hígado, siguiendo las rutas de la vena portal y linfática, respectivamente. 2) Pérdida progresiva de tolerancia que conduce a una respuesta proinflamatoria excesiva tras el reconocimiento del antígeno. En la cirrosis existe un deterioro progresivo de la tolerancia al reconocimiento de antígenos en la cirrosis que conduce a una respuesta proinflamatoria aumentada y contribuye a la inflamación. 3) Mayor liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP) de los hepatocitos lesionados en el curso de la enfermedad hepática crónica de diferente etiología

Consecuencias de la inflamación sistémica. La inflamación sistémica de bajo grado influye en la expresión clínica de la cirrosis modificando la función de las células somáticas a través de los efectos directos de las citocinas proinflamatorias y / o el reclutamiento de células inmunes activadas circulantes por los tejidos periféricos. Las citocinas proinflamatorias estimulan aún más la producción endotelial de óxido nítrico, empeorando la vasodilatación periférica, la hipertensión portal y la disfunción cardíaca. La intensidad de la vasodilatación esplácnica y



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

periférica es, por tanto, mayor en pacientes y en modelos experimentales de cirrosis con translocación bacteriana e inflamación sistémica severa. La magnitud de la disfunción sistólica se relaciona no solo con la gravedad de la disfunción circulatoria sistémica, sino también con los marcadores de inflamación sistémica y translocación bacteriana. La inflamación sistémica de alto grado es la causa de la enfermedad en los pacientes con ACLF, en los que existe una estrecha correlación entre la magnitud de la inflamación, el fracaso de órganos y la mortalidad. Esta correlación clínica subraya la contribución crítica de la inflamación sistémica de alto grado a la patogénesis del fracaso de órgano en ACLF. De hecho, la insuficiencia orgánica en este contexto no es solo el resultado del trastorno hemodinámico de la cirrosis, sino principalmente de la liberación masiva de citocinas, la activación de los mecanismos de muerte celular, la exacerbación del estrés oxidativo y el reclutamiento y activación de células inmunitarias efectoras. Se ha planteado la hipótesis de que la inflamación sistémica de alto grado conduce a insuficiencia orgánica al causar daño directo a los tejidos (inmunopatología) o como resultado de un desequilibrio energético (inmunometabolismo). En relación a este último, una respuesta inmune eficaz es metabólicamente costosa, ya que requiere la síntesis de muchas proteínas nuevas, incluidas citocinas, quimiocinas y reactantes de fase aguda. Los estudios metabolómicos en la sangre de pacientes con ACLF han demostrado que esta condición se asocia con una huella metabolómica distintiva de 38 metabolitos. Esta huella representa aumentos en la glucólisis y vías relacionadas, lo que indica la presencia de una marcada inhibición de la producción de energía mitocondrial (β -oxidación de ácidos grasos productores de ATP), que podría contribuir a la insuficiencia orgánica en ACLF.

Inmunodeficiencia

Aunque se carece de una definición estándar de inmunodeficiencia, se puede identificar como la presencia de anomalías de las células del sistema inmune que comprometen su función efectora y dan como resultado una parálisis inmunitaria. Estas alteraciones incluyen defectos funcionales, expansión de subpoblaciones de células inmunitarias o expresión reducida de moléculas coestimuladoras. La inmunodeficiencia también es una característica dinámica de



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

CAID que comienza en la cirrosis compensada, aumenta con la progresión de la cirrosis a través de la etapa descompensada y alcanza un pico en ACLF. La inmunodeficiencia en la cirrosis es consecuencia de dos factores principales: la distorsión estructural del parénquima hepático, que compromete su función de vigilancia, y el deterioro funcional de las células inmunitarias circulantes. En pacientes con cirrosis descompensada estable y con descompensaciones agudas, la inmunodeficiencia se ejemplifica por alteraciones en las células presentadoras de antígenos (es decir, monocitos y neutrófilos), como la reducción de su capacidad fagocítica. La inmunodeficiencia en ACLF se caracteriza por una disminución de la expresión de HLA-DR y una producción disminuida de TNF en respuesta a LPS por los monocitos, un menor estallido oxidativo y capacidad fagocítica alterada por los monocitos y neutrófilos, y un aumento de los niveles del regulador MERKT +, subpoblación de monocitos que producen citocinas antiinflamatorias (p. ej, IL-10)

Los mecanismos de inmunodeficiencia en CAID incluyen: 1) Respuesta inmunosupresora excesiva para contrarrestar la inflamación sistémica. Se ha demostrado que la magnitud de esta respuesta compensatoria al ingreso hospitalario, medida por los niveles séricos aumentados de IL-10 o el número de monocitos reguladores MERKT + circulantes, predice un pronóstico desfavorable en pacientes con ACLF. 2) Agotamiento de las células inmunes. El agotamiento de las células inmunitarias en ACLF es causado por la estimulación persistente de las células inmunitarias por PAMP del intestino y DAMPS. En pacientes con hepatitis alcohólica grave, la activación de los TLR induce un deterioro pronunciado de la función de los neutrófilos (fagocitosis y estallido oxidativo), capacidad reducida de las células T para producir IFN γ y aumento de los niveles séricos de receptores inmuno-inhibidores, como PD-1 y TIM3. La eliminación de endotoxinas o el bloqueo de TLR restaura la actividad antimicrobiana de los neutrófilos y las células T, lo que aporta la base racional para el posible papel terapéutico de la eliminación de endotoxinas en la hepatitis alcohólica. 3) Reprogramación y disfunción de las células inmunitarias por las anomalías metabólicas de la cirrosis. La disminución en la síntesis de albúmina en la cirrosis y su conformación disfuncional



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

son relevantes no solo para el trastorno hemodinámico sino también para el daño de las células inmunes en CAID. Otras características metabólicas que contribuyen a la disfunción inmunológica son la hiperamonemia y la hiponatremia, que actúan de forma sinérgica para inducir la inflamación de los neutrófilos y alterar la fagocitosis. En conjunto, la evidencia indica que la inmunodeficiencia en la cirrosis es principalmente el resultado de factores circulantes 'ambientales' que deterioran la función de las células del sistema inmunológico: una respuesta inmune reguladora excesiva con un aumento de citocinas inhibitoras o subconjuntos de células inmunes (por ejemplo, IL10, MERKT), productos bacterianos de una barrera intestinal alterada (por ejemplo, endotoxina) y las anomalías metabólicas de la insuficiencia hepática (por ejemplo, amoniaco, PGE2, albúmina disfuncional, catecolaminas).

Consecuencias de la inmunodeficiencia La inmunodeficiencia aumenta el riesgo de infecciones bacterianas en cualquier etapa de la enfermedad hepática, incluso en la cirrosis compensada. Las infecciones bacterianas no solo son más frecuentes sino también más graves que en los individuos sanos, con una mortalidad global estimada del 38% frente al 10%, respectivamente. En el ACLF, las infecciones bacterianas son muy frecuentes y constituyen los desencadenantes más identificables de esta entidad. Las infecciones bacterianas también son perjudiciales si ocurren durante el curso clínico de pacientes ingresados con ACLF de cualquier otra etiología, siendo predictores independientes de mortalidad a 90 días en ACLF.



Referencias

- 1: Albillos A, de la Hera A, González M, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003 Jan;37(1):208-17. PMID: 12500206.
- 2: Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014 Dec;61(6):1385-96. PMID: 25135860.
- 3: Korf H, du Plessis J, van Pelt J, et al. Inhibition of glutamine synthetase in monocytes from patients with acute-on-chronic liver failure resuscitates their antibacterial and inflammatory capacity. *Gut.* 2019 Oct;68(10):1872-1883. MID: 30580251. Martin-Mateos R, Alvarez-Mon M, Albillos A. Dysfunctional Immune Response in Acute-on-Chronic Liver Failure: It Takes Two to Tango. *Front Immunol.* 2019 May 1;10:973. PMID: 31118937
- 4: Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol.* 2020 Apr;72(4):688-701. PMID: 31778751.
- 5: Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021 Mar;74(3):670-685. PMID:33301825.