

FIBROSI HEPÀTICA I ALCOHOL. BASES METABÒLIQUES

JOAN RODÉS i JOAN CABALLERIA

Unitat d'Hepatologia

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Metabolisme hepàtic de l'alcohol

L'alcoholisme representa un problema mèdic de primera magnitud amb importants repercussions socio-econòmiques especialment als països industrialitzats. Espanya, com a país productor de vi ocupa un dels primers llocs entre els països consumidors d'alcohol i el consum va constantment augmentant: és situat actualment al voltant dels 18 litres d'etanol pur per habitant i any. L'alcohol que absorbeix l'intestí és metabolitzat quasi exclusivament al fetge, això explica que les alteracions hepàtiques siguin les que s'observen amb més freqüència en els alcohòlics.¹

Al fetge l'alcohol és oxidat en la seva major part en la fracció soluble del citoplasma cel·lular per l'acció de la alcoholdehidrogenasa (ADH) convertint-se en aldehid acètic, intervenint com a cofactor el dinucleòtid d'adenina i nicotinamida (NAD), que actua de receptor d'hidrogenions i es converteix en NAD reduït (NADH). Els hidrogenions són transportats a les mitocondries on el NADH es converteix de nou en NAD. L'aldehid acètic és oxidat en les mitocondries per l'acció de l'aldehid deshidrogenasa, enzim que requereix també NAD, i es converteix en acetat que és alliberat a la circulació. A més del sistema ADH, existeixen altres dos sistemes enzimàtics capaços d'oxidar l'alcohol. Un d'ells és mediatitzat per la catalasa, enzim que requereix H_2O_2 , el qual és generat per l'acció d'un enzim microsomal, NADPH oxidasa en presència de NADPH i oxigen. L'altre sistema (MEOS o sistema enzimàtic de metabolitzar etanol) està localitzat en el reticle endoplàsmic, depèn del citocrom P 450 i és capaç d'adaptar-se al consum de l'alcohol. En condicions normals el sistema ADH oxida el 80 % d'etanol i el 20 % restant és oxidat pels altres dos sistemes.²

Patogènia de les malalties hepàtiques induïdes per l'alcohol

L'acció de l'etanol com a tòxic hepàtic directe està ben demostrada en base a estudis experimentals i epidemiològics, tot i que els mecanismes pels quals l'alcohol produeix el mal hepàtic no es coneixen amb exactitud, si bé hi tenen un paper important l'excés d'aldehid acètic i l'alteració de l'equilibri redox cel·lular per acumulació d'hidrogenions. Inicialment es produeix en els hepatòcits un dipòsit de vacuòls de

greix en forma de triglicèrids degut a un augment de la seva síntesi originada per l'excés d'hidrogenions i a una dificultat per la seva posterior oxidació. Per efecte tòxic de l'aldehid acètic sobre els microtúbuls es produeix una disminució de la capacitat de secreció d'albúmina i transferrina amb la consegüent retenció d'aigua a l'interior de l'hepatòcit en un intent de mantenir la tensió osmòtica. Finalment les alteracions estructurals i funcionals de les diferents organelles cel·lulars condueixen a la necrosi cel·lular i a l'aparició d'una reacció inflamatòria al voltant dels focus de necrosi.³

Simultàniament a les lesions cel·lulars es produeix per efecte de l'alcohol una alteració del metabolisme normal del col·lagen que condueix a un dipòsit intersticial de fibres de col·lagen. Actualment es concedeix gran importància a aquest dipòsit de fibres de col·lagen com un dels factors que més influeixen en la progressió de la malaltia. Per aquest motiu s'estan dedicant grans esforços a dilucidar els mecanismes íntims que alteren el procés de fibrogènesi, a cercar mètodes no agressius que permetin el diagnòstic precoç i l'evolució de la malaltia hepàtica alcohòlica i a investigar noves modalitats terapèutiques encaminades a normalitzar el metabolisme del col·lagen i a revertir la fibrosi hepàtica.

Fibrosi hepàtica alcohòlica

La fibrosi hepàtica consisteix en un augment del contingut de col·lagen al fetge degut especialment, com podem veure més endavant, a una major síntesi d'aquest. En la cirrosi que és final comú de totes les afeccions cròniques difuses del fetge, la fibrosi és generalitzada i distorsiona l'arquitectura normal, la qual cosa condiciona gran part de les alteracions funcionals i hemodinàmiques que apareixen en aquesta malaltia.⁴

El mal hepàtic crònic i finalment les cirrosis poden ésser produïts per diversos agents químics i biològics i, tot i que el mecanisme de producció del mal sigui diferent per cadascun d'ells, és probable que la resposta fibrogènica sigui una via final comuna. El mecanisme exacte que estimula la resposta fibrogènica és desconegut, tot i que hi ha evidències que suggereixen que els macròfags hi tenen un paper preponderant. Els mateixos agents etiològics o bé substàncies alliberades per hepatòcits danyats són capaços de produir prostaglandines o fibronectina que estimula la producció de col·lagen. El canvi en els elements cel·lulars (augment de fibroblasts i cèl·lules inflamatòries) i la modificació de la matriu extracel·lular també pot estimular la producció de teixit conjuntiu cicatricial.⁵

Composició del teixit conjuntiu hepàtic

La matriu extracel·lular del fetge està constituïda, a banda d'aigua i sals, per les proteïnes del col·lagen, les glucoproteïnes no col·làgenes, els proteoglicans i els glicosaminoglicans.

1. *Col·lagen*. La quantitat total de col·lagen al fetge normal és de 5,5 + 1,6 mg per gram de teixit fresc.⁶ En el teixit conjuntiu hepàtic existeixen quatre varietats de col·lagen la distribució i localització del qual ha pogut ésser coneguda gràcies a l'obtenció d'anticossos monospecífics fluorescians.^{7,8}

El col·lagen tipus I correspon als feixos densos de col·lagen en forma de teixit conjuntiu dens del fetge, es localitza en els espais porta i acompanya els grans vasos que penetren al fetge. El col·lagen tipus III representa l'estroma reticular del fetge i està format per les fibres argiròfiles que constitueixen la carcassa conjuntiva del teixit. Aquestes fibres formen feixos prims i es localitzen en els espais porta, venes terminals i parènquima, concretament a l'espai de Disse en contacte amb les perllongacions de les cèl·lules d'Ito. El col·lagen tipus IV és el típic de les membranes basals es troba al voltant de les cèl·lules del múscle lliu en els vasos sanguinis, rodeja els conductes biliars, nervis, arterioles i limfàtics. En el parènquima hepàtic se situa entre el revestiment endotelial i les trabècules d'hepatòcits, tot i que a aquest nivell no existeix una membrana basal pròpiament dita sinó un endoteli fenestrat. El col·lagen tipus V es troba en els espais porta i venes terminals hepàtiques i, a més, té una localització perisinusoidal.⁹

En el fetge normal el 33 % del col·lagen és de tipus I, el 35 % de tipus III i la resta és una barreja de col·lagen IV i V, essent doncs la relació col·lagen I/col·lagen III de 1.

2. *Glicoproteïnes.* En el fetge s'ha demostrat, mitjançant l'ús d'anticossos fluorescents, la presència de dues importants glicoproteïnes que són la laminina i la fibronectina.⁸ La laminina és un dels components de la membrana basal, es distribueix de manera similar al col·lagen tipus IV i sembla ésser que té un paper molt important en el procés d'adherència de les cèl·lules epitelials al col·lagen de la membrana basal.¹⁰ La fibronectina és una proteïna d'elevat pes molecular i és el component proteic més abundant de la membrana plasmàtica dels fibroblasts. Recentment s'ha demostrat que la fibronectina és un factor quimiotàctic pels fibroblasts i participa en els fenòmens de fagocitosi. En el fetge es troba distribuïda en els llocs en què existeix col·lagen tipus IV.¹¹

3. *Proteoglicans i glicosaminoglicans.* Els proteoglicans són agregats de pes molecular elevat i estan formats per proteïnes i heteropolimers de sucres constituïts per una unitat bàsica que es denomina monòmer de proteoglicans. Cada un dels monòmers és format per diverses cadenes de glicosaminoglicans units a cadascuna de les unitats proteiques i aquestes a la vegada estan unides a àcid hialurònic a través d'una proteïna d'unió. L'organització i l'estructura dels proteoglicans del fetge encara no és ben coneguda i tan sols ha estat quantificada la proporció de glicosaminoglicans.¹²

Biosíntesi del col·lagen

Els darrers anys els estudis efectuats en diversos models de cirrosi experimental i en cultius de cèl·lules hepàtiques han permès aprofundir en el coneixement del complex procés de la síntesi de col·lagen.^{13,14}

Estudis in vitro emprant cultius cel·lulars han demostrat que són diverses les cèl·lules que contenen prolilhidroxilasa i que són capaces de sintetitzar col·lagen i, a més a més, que una mateixa cèl·lula és capaç de sintetitzar més d'un tipus de col·lagen. Hi ha evidències indirectes que al fetge són capaços de sintetitzar col·lagen els hepatòcits els miofibroblasts i els lipocits perisinusoidals o cèl·lules d'Ito.

Les etapes de la síntesi del col·lagen són la transcripció genètica, la translació o síntesi de les cadenes de polipèptids, per la qual cosa cal el RNA missatger, el RNA de transferència i l'existència d'un *pool* adequat d'aminoàcids. En aquest sentit és

fonamental l'existència d'un nivell suficient de prolina, ja que el grau de síntesi de col·lagen està limitat per la concentració tissular de prolina. En rates tractades amb tetraclorur de carboni i en malalts amb una cirrosi alcohòlica s'ha observat una *correlació lineal directa entre la quantitat de prolina lliure i el contingut de col·lagen*. En el sèrum de malalts amb cirrosi també s'han descrit augments de la concentració de prolina. No existeixen pràcticament estudis en relació a la glicina que és l'altre precursor del col·lagen.

A l'interior de la cèl·lula, un cop formades les cadenes alfa d'aminoàcids, es produeixen una sèrie de modificacions necessàries per a formar la triple hèlix de la molècula de procol·lagen; això s'aconsegueix mitjançant enllaços covalents que són necessaris per a donar a aquesta proteïna la seva resistència característica. En primer lloc es produeix la hidroxilació de la prolina i de la lisina per mitjà dels enzims prolilhidroxilasa i lisilhidroxilasa, cosa que afavoreix l'estabilitat de la triple hèlix. En un pas posterior s'efectua la glicosilació dels residus de hidroxilisina gràcies a l'acció dels enzims galactosiltransferasa i glicosiltransferasa. El procol·lagen que es forma és transportat per l'interior de la cèl·lula i excretat amb la intervenció de l'aparell de Golgi i dels microtúbuls, la indemnitat funcional dels quals és necessària en aquesta acció. A l'espai extracel·lular i per l'acció enzimàtica es separen de la molècula de procol·lagen els péptids terminals dels extrems amino i carboxi que són els que no tenen una disposició helicoidal. Amb això es perd el 40 % del total i la molècula de procol·lagen es converteix en col·lagen. Gràcies a l'acció de diversos enzims entre els quals destaca la lisiloxilasa es formen una sèrie d'enllaços intra i intercel·lulars s'aconsegueix l'oposició de les molècules de col·lagen fins a formar la fibra de col·lagen. Finalment el procés de degradació del col·lagen s'efectua a través de les col·lagenases.

Alteracions metabòliques que influeixen en la fibrosi hepàtica

En la producció del mal hepàtic apareixen múltiples alteracions metabòliques que estan lligades directament al procés de fibrogènesi. Entre elles destaquen modificacions dels nivells d'AMP cíclic, del *pool* d'aminoàcids del RNA de transferència i d'alguns dels enzims involucrats en les modificacions posttransduccionals del col·lagen.⁵

En rates tractades amb tetraclorur de carboni s'ha observat un augment de l'AMP cíclic hepàtic sense que la relació d'aquest fet amb la síntesi de col·lagen sigui ben coneguda. En tots els tipus de cirrosi estudiats s'han observat alteracions en la síntesi i degradació de la prolina. En els animals normals el *pool* de prolina és de 0,2 umol/g de teixit, i en produir-se el mal hepàtic augmenta fins 0,4-0,5 umol/g de teixit. En la cirrosi la biosíntesi de prolina a partir de l'arginina està augmentada i l'enzim responsable de la seva degradació, la proliloxidasa, està disminuït o inhibït pel mateix que la concentració de prolina en el teixit hepàtic està augmentada. Tal com hem indicat, estudis *in vivo* han demostrat que la síntesi del col·lagen en el fetge cirròtic és directament proporcional a la concentració de prolina fins que aquesta concentració arriba a 0,4-0,5 umol.

A la cirrosi hepàtica també existeixen alteracions en el RNA de transferència (tRNA). En rates s'observa que la quantitat total de tRNA per gram de teixit és igual en la rata normal que en la cirròtica, però la quantitat de tRNA aminoacilat, és a dir llest per a dur a terme la síntesi de proteïnes és molt augmentada en la rata cirròtica.

Tant en l'home com en animals amb cirrosi s'ha observat un augment de la concentració tant tissular com plasmàtica de molts dels enzims que participen en les modificacions posttransduccionals del col·lagen. Per tant en augmentar la síntesi de col·lagen, augmenten també els enzims que calen per la seva maduració i transport.¹⁵

Natura de les fibres del col·lagen en la cirrosi

En la cirrosi hepàtica diversos components que formen el teixit conjuntiu estan augmentats i llur distribució està alterada. En alguns casos, com la laminina i la fibronectina, l'evidència de l'augment és únicament qualitativa, mentre que en el cas del col·lagen existeixen evidències quantitatives que està augmentat en la cirrosi, i aquest augment es produeix a compte de tots els tipus de col·lagen. Quan la quantitat total de col·lagen és inferior a 20 mg per gram de teixit fresc, la proporció entre col·lagen tipus I i tipus III es manté normal. En la cirrosi avançada quan la quantitat total de col·lagen és superior a 20 mg per gram de teixit es desnivella la relació entre col·lagen tipus I i tipus III i existeix un predomini franc del col·lagen tipus I. S'ha especulat molt si aquesta alteració en la relació entre col·lagen tipus I i III seria la que determinaria la irreversibilitat de la cirrosi, tot i que aquest fet no està encara demostrat.^{9,16}

Dinàmica de la fibrosi hepàtica

L'augment del dipòsit de col·lagen al fetge pot ésser degut a un increment de la seva síntesi, a una disminució de la seva degradació o a ambdós factors alhora. Els estudis realitzats en éssers humans i en rates tractades amb tetraclorur de carboni semblen indicar que en la primera fase del procés l'acumul de col·lagen es deu a un augment de la seva biosíntesi, i s'observa a més a més que la síntesi augmentada de col·lagen persisteix mentre l'agent etiològic està present. Per aquest motiu la fibrosi i en darrer terme la cirrosi hauria d'ésser reversible quan se suprimeix l'agent causant (alcohol, virus, etc). Tot i així, depenent de l'extensió de la fibrosi i d'altres factors de tipus genètic i/o metabòlic encara no del tot coneguts, la fibrosi pot progressar cap a la cirrosi tant si persisteix com si no l'agent etiològic.

Existeixen dues teories per a explicar la progressió de la fibrosi. La primera suggereix que en iniciar-se la lesió hepàtica es desenvolupen anticossos contra algunes de les proteïnes hepàtiques i que aquests són els que mantenen el mal hepàtic i per tant l'augment de síntesi de col·lagen; la segona hipòtesi adroca una disminució en la producció de col·lagenasa. D'aquesta manera, bé que es normalitzi la síntesi, la disminució de la degradació del col·lagen origina un augment de la fibrosi hepàtica. El que no resta clar és si la manca de degradació del col·lagen es deu a una manca de producció de col·lagenasa per part del fetge malalt o perquè l'enzim no pot posar-se en contacte amb el substrat o, molt probablement, per una combinació d'ambdues coses. En els fetges normals o amb una fibrosi moderada la col·lagenasa es localitza en tots els llocs en què existeixen fibres de col·lagen, mentre que a mesura que el procés avança i les fibres són més gruixudes, l'enzim sols es troba en la perifèria d'aquestes. Per altra banda també s'ha demostrat que en la cirrosi avançada no es detecta activitat enzimàtica.^{17,18}

Mètodes de mesurar la fibrosi hepàtica

La importància de la fibrosi en la progressió de les lesions hepàtiques induïdes per l'alcohol i la possibilitat d'assajar noves terapèutiques amb la finalitat d'intentar detenir el procés i/o retrogradar el dipòsit de fibres de col·lagen, han estimulat en els darrers anys la recerca de nous mètodes capaços de mesurar de la forma més precisa possible la quantitat de col·lagen hepàtic i les alteracions de la seva síntesi normal. Entre aquests mètodes podem distingir l'examen de la biòpsia hepàtica, la determinació d'enzims intrahepàtics que intervenen en la biosíntesi del col·lagen i finalment mètodes sèrics.

1. *Examen de la biòpsia hepàtica.* Clàssicament l'examen acurat de la biòpsia hepàtica, mitjançant tincions especials com el tricròmic de Masson, ha permès una estimació semiquantitativa de la fibrosi. Molt més precisos són els mètodes histomorfomètrics que permeten mesurar l'àrea de col·lagen referida a l'àrea total de la mostra de fetge examinada. L'inconvenient més gran d'aquesta tècnica és la seva laboriositat. El 1983 López de León i Rojkind descriviren un mètode colorimètric per a quantificar la fibrosi en el teixit hepàtic.¹⁹ Aquest mètode es basa a tenyir simultàniament la preparació amb vermell siri que tenyeix específicament les proteïnes del col·lagen i amb verd ràpid que tenyeix les proteïnes no col·làgenes. Posteriorment s'efectua una elució dels colorants i el líquid d'elució és llegit en un espectrofotòmetre a 540 nm (vermell siri) i a 630 nm (verd ràpid), expressant-se els resultats en µg de col·lagen, mg de proteïnes. Recentment hem analitzat aquest mètode (observació sense publicar) en malalties hepàtiques de diversa gravetat, observant l'existència d'una bona correlació entre els mètodes histomorfomètrics i aquest mètode colorimètric. Els inconvenients de tots aquests mètodes són que requereixen la pràctica d'una biòpsia i el possible error de mostra.

2. *Determinació d'enzims en el teixit hepàtic.* Dins els enzims tissulars que intervenen en la síntesi de col·lagen, del que hi ha més experiència és de la determinació de la prolilhidroxilasa que tal com ja hem indicat intervé en la hidroxilació de la prolina. Aquest enzim ha estat trobat elevat per diversos autors en hepatopaties cròniques de diversa etiologia. En la nostra Unitat hem estudiat l'activitat prolilhidroxilasa en el fetge d'uns 60 malalts afectats d'una hepatopatia alcohòlica de diversa severitat des de canvis mínims fins a una cirrosi. Hem utilitzat la tècnica d'Hutton²⁰ modificada per McGee,²¹ que esquemàticament consisteix en la preparació d'un substrat amb prolina tritiada, incubació d'aquest substrat amb un homogeneïtzat del teixit hepàtic, destil·lació i comptatge de la quantitat d'aigua tritiada obtinguda en un comptador de radiacions beta. Hem observat l'existència d'una relació entre l'activitat prolilhidroxilasa i la severitat histològica, de manera que l'activitat més gran s'obté en els malalts alcohòlics amb cirrosi.²² Tanmateix existeix una relació entre l'activitat enzimàtica i el grau de fibrosi. S'han descrit també tècniques per a determinar la galactosiltransferasa, la glicosiltransferasa, la lisiloxidasa²³ i les col·lagenases.²⁴ D'aquestes tècniques existeix molta menys experiència i els resultats que s'han publicat són contradictoris. Les determinacions enzimàtiques en teixit hepàtic tenen també l'inconvenient que requereixen la pràctica d'una biòpsia, la qual cosa no sempre és factible.

3. *Determinacions sèriques.* Les determinacions sèriques posseeixen el gran avantatge que no són agressives i per tant poden realitzar-se de manera seriada, o sia que, almenys de manera teòrica, pot seguir-se millor l'evolució de la fibrosi. Els mètodes descrits són la determinació de l'aminopèptid terminal del procòl·lagen tipus

III (P-III-P), la determinació de proteïna immunoreactiva corresponent a la prolilhidroxilasa i la determinació dels nivells d'àcid làctic i de prolina.

Tal com hem indicat, durant el procés de biosíntesi del col·lagen a l'espai extracel·lular i per l'acció enzimàtica la molècula de procol·lagen perd els pèptids dels extrems amino i carboxi. El pèptid terminal de la banda amino del procol·lagen tipus III manté la seva estructura original en sang i tan sols es degrada en ésser eliminat per l'orina. El 1979 Rohde descriu una radioimmunoanàlisi per a determinar el P-III-P en sèrum,²⁵ demostrant per diversos autors que els nivells sèrics de P-III-P es troben augmentats en l'hepatitis aguda, hepatitis crònica, cirrosi biliar primària i hepatopaties alcohòliques.²⁶ Nosaltres hem trobat una elevació del P-III-P sèric en les hepatopaties alcohòliques i una relació entre els seus valors i el grau de fibrosi mesurat semiquantitativament.²⁷ Tanmateix en l'hepatitis alcohòlica hem trobat una correlació lineal directa entre els nivells de P-III-P i l'activitat prolilhidroxilasa hepàtica.²²

La mesuració de l'activitat prolilhidroxilasa al sèrum no és útil ja que aquest enzim s'inactiva amb el temps i per l'existència d'inhibidors sèrics. Tot i així, s'ha indicat que existeix una bona correlació entre l'activitat prolilhidroxilasa hepàtica i la proteïna immunoreactiva mesurada amb anticossos monoclonals.²⁸ La utilització clínica de la determinació d'aquesta proteïna necessita més confirmació.

En malalts amb cirrosi alcohòlica s'ha demostrat que els nivells sèrics de prolina i d'àcid làctic es troben augmentats i s'ha suggerit que l'àcid làctic només s'eleva en els subjectes alcohòlics amb mal hepàtic o bé en els que són susceptibles de desenvolupar una cirrosi.²⁹

L'inconvenient dels marcadors sèrics és que en els casos de fibrosi avançada pot ésser que no existeixi una relació entre ells i el grau de fibrosi valorat histològicament. Això és degut, com ja hem indicat en la dinàmica de la fibrosi, que en les fases avançades del procés la síntesi de col·lagen pot ésser normal i els paràmetres de fibrogènesi poden indicar inactivitat del procés.

Tractament de la fibrosi

Fins aquest moment el tractament de la cirrosi hepàtica està basat únicament en el tractament de les seves complicacions (ascitis, hemorràgia digestiva, encefalopatia, etc.). Tot i així, el millor coneixement de la fisiopatologia de la cirrosi hepàtica, entre el que destaca la importància de la fibrogènesi en la progressió de les lesions, i el fet que l'alteració de la síntesi de col·lagen sigui un procés comú en la cirrosi de diferent etiologia, han fet que en els darrers anys s'hagin assajat experimentalment i àdhuc en malalts amb cirrosi diverses substàncies amb suposada activitat fibrogènica sense que pel moment cap d'elles hagi demostrat amb fets la seva eficàcia i, a més, molts dels efectes d'aquestes només han estat demostrats *in vitro*.⁴ A continuació descriurem aquestes substàncies amb llur possible mecanisme d'acció.

Experimentalment s'han assajat substàncies anàlogues a la prolina (cishidroxiprolina, L-acetidina-2-àcid carboxílic, etc.) que competeixen amb la prolina pel transport i aminacilació del RNA de transferència. Aquests anàlegs no s'hidroxilen i doncs no es forma la triple hèlix a 37°, el col·lagen no es transporta a la velocitat normal cap a l'espai extracel·lular i es degrada intracel·lularment.³⁰

Els agents quelants del ferro inhibeixen la hidroxilació dels residus de prolina i lisina. Amb això s'inhibeix la formació de la triple hèlix i el moviment transcel·lular del procol·lagen.³¹

Els agents latirògens inhibeixen l'enzim lisiloxidasa i impedeixen la formació dels enllaços intra i intermoleculars.³²

Els corticoides tenen un efecte antiinflamatori general, inhibeixen l'activitat prolilhidroxilasa i inhibeixen la síntesi de col·lagen. En l'home han estat utilitzats amplament en el tractament de l'hepatitis alcohòlica sense que hagin demostrat el seu efecte beneficiós en l'evolució de la malaltia.³³

La d-penicilamina es combina amb els aldehyds del col·lagen que són els precursors dels enllaços intra i intermoleculars i, a més concentració, inhibeix la lisiloxidasa.^{34,35}

El remei que més s'ha assajat fins ara és la *colchicina*. Els possibles efectes beneficiosos de la *colchicina* són els següents: efecte antimicrotubular amb el qual s'impedeix la polimerització de la tubulina que forma els microtúbuls i inhibeix el transport de proteïnes en especial del col·lagen, té un efecte antiinflamatori amb el qual estabilitza les membranes lisosomals, inhibeix la mobilització, adherència i quimiotaxi dels neutròfils i inhibeix la citotoxicitat mitjançada per anticossos, té un efecte sobre la membrana plasmàtica de les cèl·lules modificant el sistema adenilciclasa en el fetge i els nivells de cAMP en els leucòcits i, finalment, augmenta in vitro la producció de col·lagenasa. Actualment està en marxa algun estudi controlat per a avaluar l'eficàcia del tractament perllongat amb *colchicina* en la cirrosi hepàtica.³⁶ Tot i que alguns resultats preliminars suggereixen una millora i una disminució de les complicacions en els malalts tractats amb *colchicina*, els resultats no ens permeten establir cap conclusió i cal encara molta informació.

Bibliografia

1. CABALLERIA, J. *Alcohol e hígado*. Medicine, 4^a serie, pàg. 497, 1984.
2. LIEBER, C.S. *Metabolism and metabolic effects of alcohol*. Medical Clinics of North America, 68:3, 1984.
3. LIEBER, C.S. *Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury*. N. Engl. J. Med., 298:888, 1978.
4. ROJKIND, M., DUNN, M. *Hepatic fibrosis*. Gastroenterology, 76:849, 1979.
5. ROJKIND, M., KERSENOBICH, D. *Fisiopatología y tratamientos de la fibrosis en la cirrosis hepática*. Gastroent. y Hepat. 5:37, 1982.
6. ROJKIND, M., KERSENOBICH, D. *Fibrosis and cirrhosis*. En: The Liver annual 1. Ed. por IM Aris, M Frenkel y JHP Wilson. Excerpta Medica, pàg. 126, Amsterdam, 1981.
7. VOSS, B., RAUTERBERG, J., ALLAM, S., POTT, G. *Distribution of collagen type I and type III and of two collagenous components of basement membranes in the human liver*. Patho. Res. Pract. 170:50, 1980.
8. HAHN, E., WICK, G., PENCEV, D., TIMPL, D. *Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: Collagen type IV, laminin and fibronectin*. Gut, 21:63, 1980.
9. ROJKIND, M., GIAMBRONE, M.A., BIEMPICA, L. *Collagen types in normal and cirrhotic liver*. Gastroenterology, 76:710, 1979.
10. TIMPL, R., RHODE, H., ROBERY, P.G., RENNARD, S.I., FOIDART, J.M., MARTIN, G.R. *Laminin. A glycoprotein from basement membranes*. J. Biol. Chem. 254:9933, 1979.
11. RUOSLATHI, E., ENGVALL, E., HAYMAN, E.G. *Fibronectin. Current concepts of its structure and functions*. Coll. Res. 1:95, 1981.
12. LINDAHL, V., HOOL, M. *Glycosaminoglycans and their binding to biological macromolecules*. Ann. Rev. Biochem. 47:385, 1978.
13. FESSLER, J.H., FESSLER, L.I. *Biosynthesis of procollagen*. Ann. Rev. Biochem. 47:129, 1978.

14. PEREZ TAMAYO, R. *Pathology of collagen degradation*. Am. J. Pathol. 92:509, 1978.
15. DIAZ DE LEON, L., EHRLIMPREIS, M.N., KERSHENOBICK, D., ROJKIND, M. *Liver injury and liver fibrogenesis*. En: *Metabolic effects of alcohol*, pág. 269. Ed. por P. Avogaro, C.R. Sirtori y E. Tremoli. Elsevier-North Holland, Amsterdam, 1979.
16. SEYER, J.M., HUTCHESON, E.T., KANG, A.H. *Collagen polymorphism in normal and cirrhotic human liver*. J. Clin. Invest. 59:241, 1977.
17. PEREZ TAMAYO, R. *Cirrhosis of the liver: a reversible disease?* Pathology Annual, 14:183, 1979.
18. ORREGO, H., ISRALE, Y., BLENDIS, L.M. *Alcoholic liver disease: information in search of knowledge?* Hepatology, 1:267, 1981.
19. LOPEZ DE LEON, A., ROJKIND, M. *Micromethod for collagen and total protein determination in formalin fixed specimens of rat liver*. Hepatology, 3:814, 1983.
20. HUTTON, J.J. Jr., TRAPPEL, A.L., UNDERFRIEND, S. *A rapid assay for collagen proline hydroxylase*. Analyt. Biochem. 16:384, 1966.
21. MCGEE, J.O.D., PATRICK, R.S., RODGER, M.C., LUTY, C.M. *Collagen proline hydroxylase activity and ³⁵S Sulphate uptake in human liver biopsies*. Gut 15:260, 1974.
22. JIMENEZ, W., TORRES SALINAS, M., HEREDIA, D., CABALLERIA, J., PARÉS, A., BRUGUERA, M., RODÉS, J. *Prolilhidroxilasa hepática en las hepatopatías alcohólicas*. Gastroent. y Hepat. 7:279, 1984.
23. RISTELI, J., KIVIRIKKO, K.I. *Activities of prolyl hydroxylase, lysyl hydroxylase, collagen galactosyltransferase and collagen glycosyltransferase in the liver of rats with hepatic injury*. Biochem. J. 156:144, 1974.
24. LINBLAD, W.J., FULLER, G.C. *Hepatic collagenase activity during carbon tetrachloride induced fibrosis*. Fundam. Appl. Toxicol. 3:34, 1983.
25. RHODE, H., VARGAS, L., HAHN, E., KALBFLEISCH, H., BRUGUERA, M., TIMPL, R. *Radioimmuno-assay for type III procollagen peptide and its application to human liver disease*. Eur. J. Clin. Invest. 9:451, 1979.
26. NIEMELÄ, O., RISTELI, L., SOTANIEMI, E.A., RISTELI, J. *Aminoterminal propeptide of type III procollagen in serum in alcoholic liver disease*. Gastroenterology, 85:254, 1983.
27. TORRES SALINAS, M., JIMENES, W., HEREDIA, D., CABALLERIA, J., PARÉS, A., BRUGUERA, M., BALLESTA, A., RODÉS, J. *El péptido aminoterminal del procólageno tipo III en las hepatopatías alcohólicas*. Gastroent. y Hepat. 7:266, 1984.
28. KUUTTI-SAVOLAINEN, E.R., RISTELI, J., MIETTINEN, T.A., KIVIRIKKO, K.L. *Collagen biosynthesis enzymes in serum and hepatic tissue in liver disease*. I Prolyl hydroxylase. Eur. J. Clin. Invest. 9:89, 1979.
29. KERSHENOBICH, D., GARCIA-TSAO, G., ALVAREZ-SALDAÑA, S., ROJKIND, M. *Relationship between blood lactic acid and serum proline in alcoholic liver cirrhosis*. Gastroenterology, 80:1012, 1981.
30. ROJKIND, M. *Inhibition of liver fibrosis by L-azetidine-2-carboxylic acid in rats treated with CC1₄*. J. Clin. Invest. 52:2451, 1973.
31. DUNN, M.A., MARAGOUAKIS, M.E., HAIT, P.K. *Liver collagen hydroxylation in murine schistosomiasis*. Biochem. Biophys. Acta 538:328, 1978.
32. ORBISON, J.L. *Lathyrisms and lathyrogenic substances in hepatic fibrosis*. En: *Collagen metabolism in the liver*. Pág. 159. Ed. por H. Popper, K. Becker, Stratton Intercontinental, Nova York, 1975.
33. CONN, H.O. *Steroid treatment of alcoholic hepatitis. The yeas and the nays*. Gastroenterology, 74:319, 1978.
34. RESNICK, R.H., BOITNOTT, J., IBER, F.L., MAKPOUR, H., CERDA, J.J. *Preliminary observations of d-penicillamine therapy in acute alcoholic liver disease*. Digestion, 11:257, 1974.
35. MEZEY, E., POTTR, J., IBER, F.L., MADREY, W.C. *Hepatic collagen proline hydroxylase activity in alcoholic hepatitis: effect of d-penicillamine*. J. Lab. Clin. Med. 93:92, 1979.
36. KERSHENOBICH, D., UGARTE, M., SUAREZ, G.I., MATA, J.M., PEREZ TAMAYO, R., ROJKIND, M. *Treatment of cirrhosis with colchicine. A double blind randomized trial*. Gastroenterology, 77:532, 1979.