

TEMA 6 (clase 7)

I. HÍGADO

- 1.1 Introducción. Funciones. Glándula de secreción externa.
- 1.2 Arquitectura del parénquima hepático. Lobulillo, acino, tríada portal.
- 1.3 Sistema hepático vascular.
 - 1.3.1 Aporte: sistema venoso porta y arteria hepática
 - 1.3.2 Salida: Venas centrales a vena cava inferior
- 1.4 Circulación biliar. Árbol biliar intra y extrahepática

II. BILIS: SECRECIÓN Y EXCRECIÓN HEPÁTICA

- 2.1 Fases y control de la secreción biliar, regulación de la secreción biliar.
 - 2.1.1 Cefálica – gástrica X
 - 2.1.2 Intestinal CCK- secretina
 - 2.1.3 Regulación del vaciamiento de la vesícula biliar
 - 2.1.3.1 Colagogos: CCK
 - 2.1.3.2 Coleréticos: secretina , sales biliares, X
- 2.2 Composición de la bilis: hepática, conductos, vesícula
- 2.3 Funciones de la bilis
 - 2.3.1 Digestión y absorción de grasas
 - 2.3.2 Excreción de productos de desecho
 - 2.3.3 Alcalinización del duodeno

III. SECRECIÓN DE SALES BILIARES

- 3.1 Formación de ácidos y sales biliares primarios y secundarios
- 3.2 Circulación enterohepática de sales biliares
- 3.3 Funciones de las sales biliares
 - 3.1 Carácter anfipático de las sales biliares
 - 3.2 Emulsión de las grasas
 - 3.3 Transporte de las grasas. Formación de micelas
 - 3.4 Sales biliares como hormonas esteroideas

TEMA 6 (clase 8)

IV. EXCRECIÓN BILIAR DE PRODUCTOS DE DESECHO. PIGMENTOS BILIARES

- 4.1 Metabolismo de la bilirrubina
- 4.2 Ictericia
 - 4.2.1 Neonatal, *kernicterus*

4.2.2 Prehepática, hepática y posthepática

V. ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN BILIAR

5.1 Formación de cálculos de colesterol

5.2 Formación de cálculos de bilirrubina

5.3 Colectomía

XP/2004

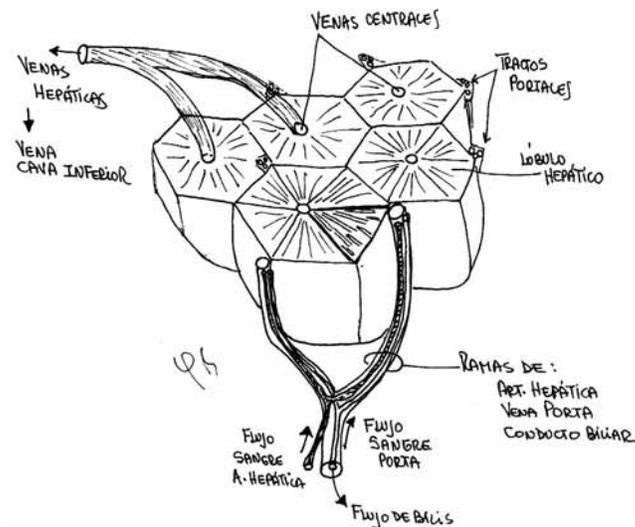


Fig. 6. 1 ORGANIZACIÓN DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO. Es en lobulillos entre los cuales están tractos portales que contiene una rama de la vena porta con sangre venosa, una rama de la arteria hepática con sangre oxigenada y un conducto biliar que lleva bilis del hígado. La sangre venosa se recoge en las venas centrales del lobulillos que luego forman las venas interlobulares y que termina en la vena hepática que va a la vena cava inferior y de allí al corazón derecho, pulmones a oxigenarse, corazón izquierdo y circulación general. La sangre llega primero a los hepatocitos que están cerca de los tractos portales, de modo que cuando hay hipoxia los hepatocitos que están más distantes sufren y se dañan primero.

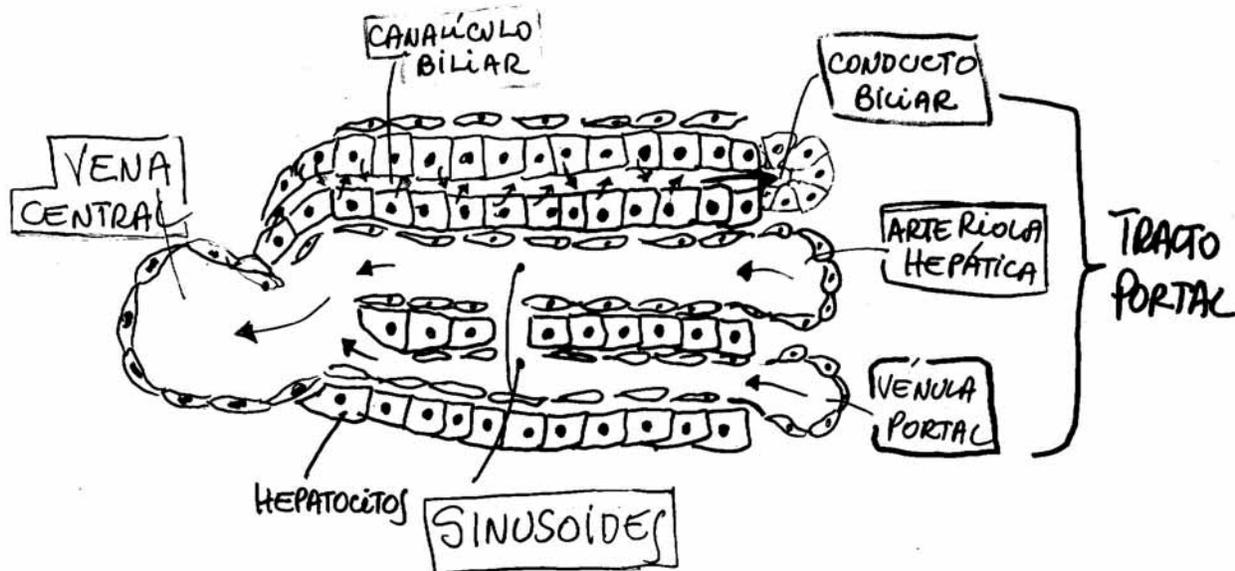


Fig. 6. 2 FLUJO DE SANGRE Y BILIS EN CAPILARES HEPÁTICOS Y CANALÍCULOS BILIARES. Los hepatocitos forman láminas de una sola capa de células

entre las cuales van los capilares sinusoides que tiene sangre mezclada venosa procedente de la porta en 80% y arterial procedente de la arteria hepática en 20%. Hay una relación de estrecha cercanía entre los hepatocitos y la sangre pues las células endoteliales de los capilares sinusoides dejan espacios entre ellas. Entre los hepatocitos se forman canalículos biliares donde se vierte la bilis. En los tractos portales hay flujos de entrada de sangre de una rama de la porta y una rama de la arteria hepática, y un flujo de salida de bilis de un conducto biliar. La sangre se recoge en la vena central del lobulillo que irá a las venas hepáticas y finalmente a la vena cava inferior.

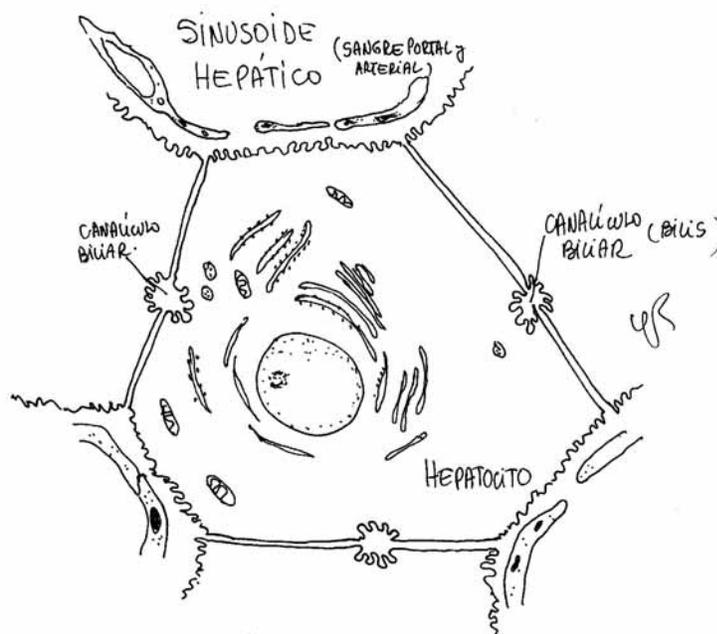


Fig. 6.3 ESTRUCTURA DEL HEPATOCITO. Hay una estrecha relación entre la sangre del sinusoides hepático y la membrana del hepatocito pues las células endoteliales del capilar son muy laxas y dejan espacios libres. Los canalículos biliares están entre las membranas de hepatocitos adyacentes. Los hepatocitos forman travéculas de una sola capa de células entre las cuales corren los capilares. El interior tiene los mismos organelos que cualquier otra célula eucariótica con muchas mitocondrias y lisosoma y abundante retículo endoplásmico rugoso.

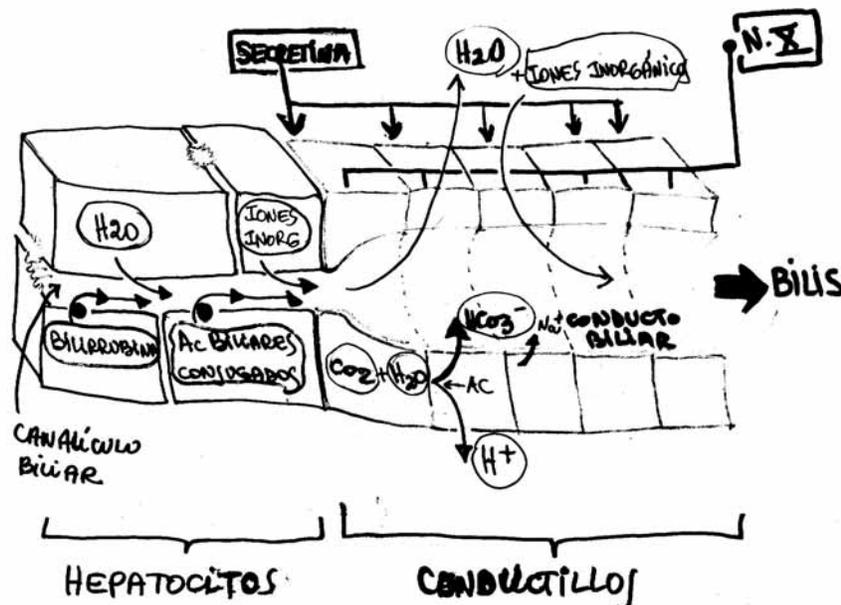


Fig. 6.4 PRODUCCIÓN Y SECRECIÓN DE LA BILIS. Ácidos biliares conjugados (sales biliares), bilirrubina conjugada, iones y agua son secretados por los hepatocitos a los canalículos biliares que terminan en los conductillos biliares donde se secreta bicarbonato por acción de la secretina y estimulación vagal. Así la bilis que va por los conductos biliares es una secreción acuosa alcalina que va a ser almacenada en la vesícula para verterse al duodeno en el momento apropiado.

Tabla 6.1 COMPOSICIÓN DE LA BILIS

Producción: 500 ml/día

1. AGUA 97%
2. SALES BILIARES: ácidos biliares conjugados
3. PIGMENTOS BILIARES: bilirrubina, biliverdina
4. COLESTEROL, ÁCIDOS GRASOS, LECITINA
5. FOSFATASA ALCALINA
6. HORMONAS ESTEROIDEAS
7. SALES INORGÁNICAS
8. Puede haber drogas que se eliminen por la bilis

En la vesícula: la bilis se concentra, hay más calcio y potasio y menos sodio, cloro y bicarbonato. Hay mayor porcentaje de sólidos y mayor concentración de sales biliares. El pH es de 7.0-7.4 mientras que en el conducto hepático es más alcalino 7.8-8.6.

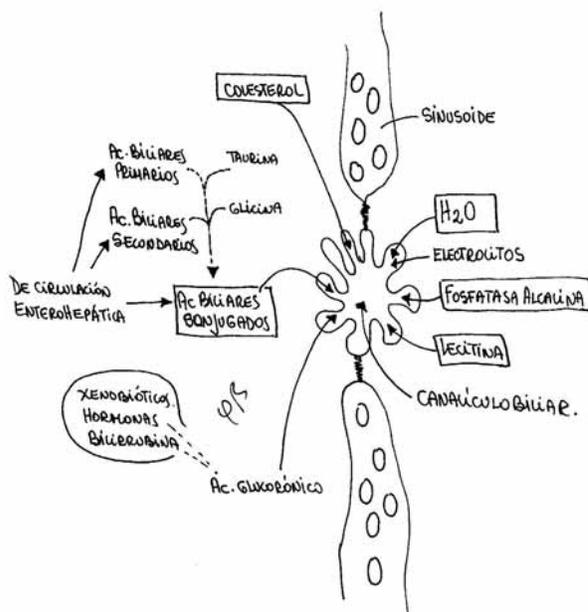


Fig. 6.5 COMPONENTES DE LA SECRECIÓN BILIAR. El principal componente es el agua 97%, luego sales biliares (sales de ácidos biliares conjugados) 0.7%, pigmentos biliares (bilirrubina conjugada) 0.2%, colesterol, lecitina, fosfatasa alcalina, grasa el resto. También puede haber sustancias tóxicas, drogas y hormonas que sean eliminadas por la bilis y que son conjugadas previamente.

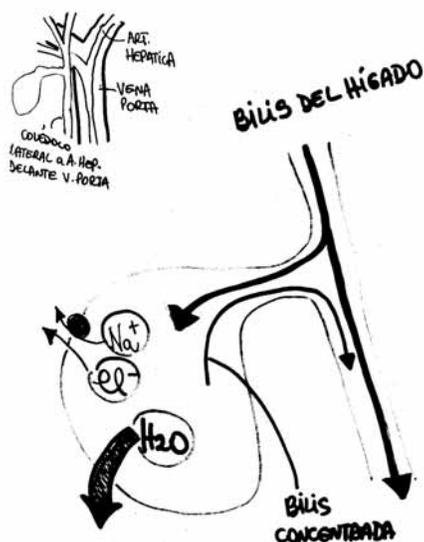


Fig. 6. 6 SECRECIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA BILIS. La bilis secretada sale del hígado por los conductos hepáticos izquierdo y derecho que luego forman el conducto hepático común, en los periodos interdigestivos se almacena en la vesícula para salir por el conducto cístico al colédoco para vertirse al duodeno cuando se contrae la vesícula por acción de la CCK cuando hay alimento en la luz duodenal. En la vesícula se acumula la bilis de varias horas, esto es posible porque la bilis se concentra por reabsorción activa de sodio, seguida por reabsorción pasiva de Cl⁻ y de agua, el calcio no se reabsorbe. Así hay diferencias en la concentración de solutos y de sales biliares que son mayores en la bilis almacenada y con un pH un poco más bajo que la bilis que fluye por el conducto hepático.

	CONDUCTO HEPÁTICO	vs. VESÍCULA BILIAR
Porcentaje Sólidos	2-4	10-12
Sales Biliares mmol/L	10-20	50-200
pH	7.8-8.6	7.0-7.4
		H ₂ O: Ca ⁺⁺ K ⁺ Menos: Na ⁺ , Cl ⁻ HCO ₃ ⁻ H ₂ O ALCALINO

Fig. 6.7 COMPOSICIÓN DE LA BILIS EN EL HÍGADO VERSUS EN LA VESÍCULA. En la vesícula la bilis se concentra, hay menos agua más sólidos especialmente sales biliares y el pH es menos alcalino.

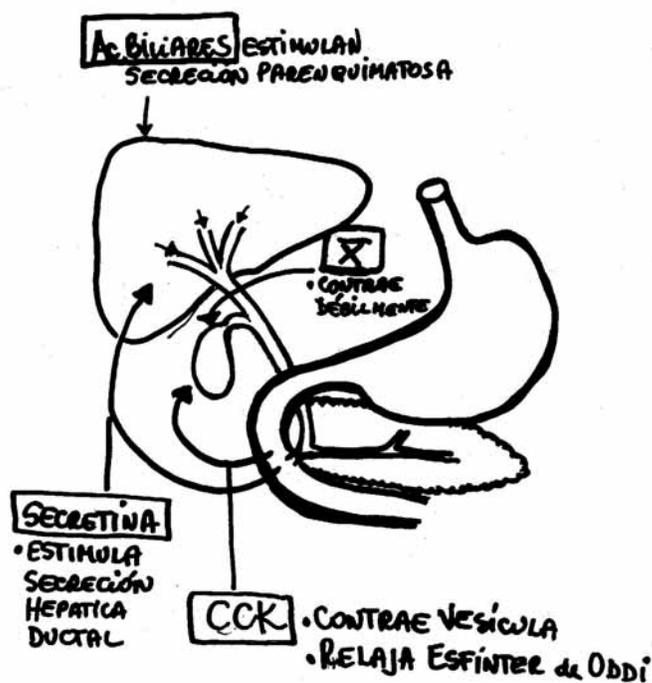


Fig. 6.8 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN HEPÁTICA Y EL VACIAMIENTO VESICULAR El vago da una estimulación débil para la contracción vesicular mientras que el control hormonal por la CCK produce una potente contracción de la vesícula que vierte bilis al duodeno cada vez que hay presencia de alimento en el duodeno. La secretina estimula la secreción alcalina biliar ductal.. Los ácidos biliares estimulan la secreción de bilis parenquimatosa, son por tanto coleréticos, mientras que la CCK es un colagogo.

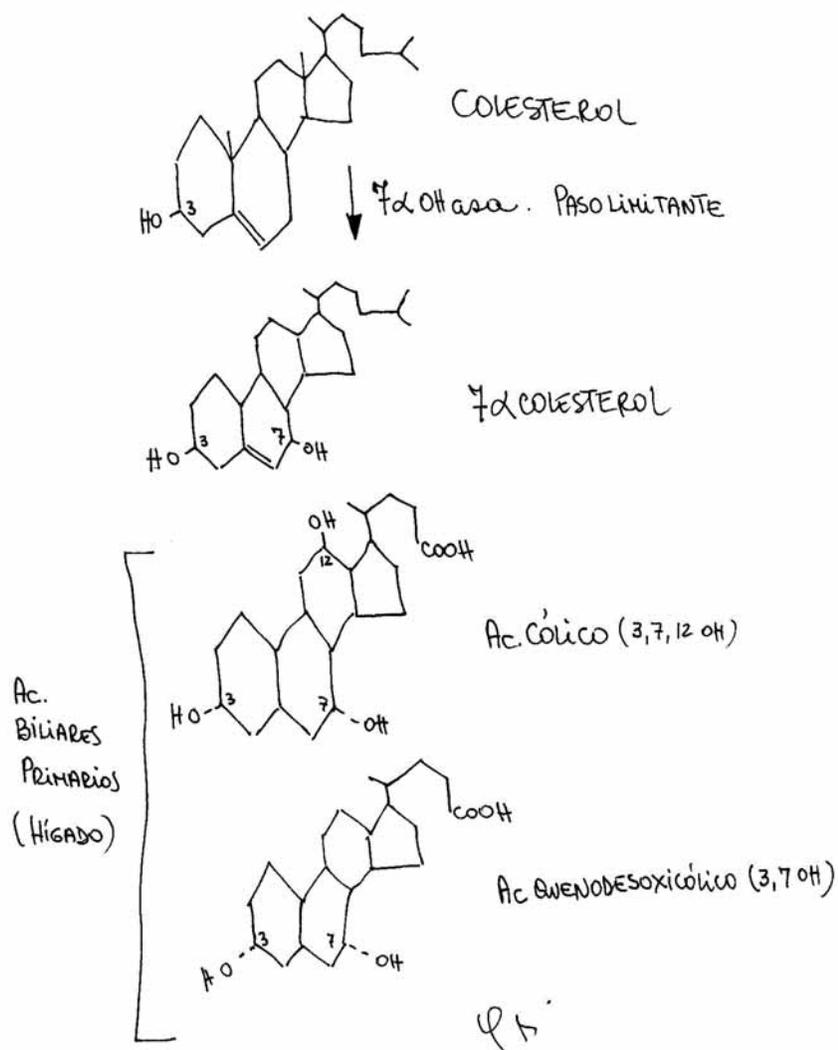
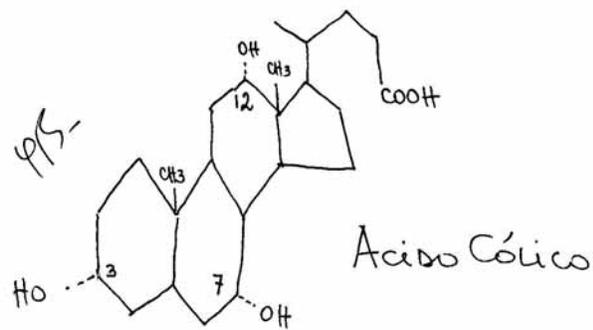


Fig. 6.9 SÍNTESIS DE ÁCIDOS BILIARES. En el hígado se sintetizan los ácidos biliares a partir del colesterol por una 7 α hidroxilación que es el paso limitante de la síntesis. Los ácidos biliares primarios son el cólico con tres OH y el quenodesoxicólico con dos OH. Los ácidos biliares se conjugan en el hígado con glicina o taurina y se forma glicocolato y taurocolato, glicokenodesoxicolato y tauroquenodesoxicolato. Las sales biliares son sales de sodio y potasio de estos ácidos conjugados. Las sales biliares son las que se secretan en la bilis y se vierten al intestino.



[Ac. cólico	3,7,12 OH	50%]	Ac. BILIARES PRIMARIOS (HÍGADO)
[Ac. QUENODESOXICÓLICO	3,7 OH	30%]	
[Ac. DESOXICÓLICO	3,12 OH	15%]	Ac. BILIARES SECUNDARIOS (COLON)
[Ac. LITOCÓLICO	3 OH	5%]	

Fig. 6.10 ACIDOS BILIARES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS. Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el hígado y allí se conjugan y se forman las sales biliares. Las sales biliares se reabsorben el 95% en el íleon (circulación enterohepática) pero un 5% pasa al colon y allí por acción bacteriana se deconjugan y sufren una 7-dehidroxilación y se forman ácidos biliares secundarios que una parte se reabsorbe y vuelve al hígado para conjugarse y regresar con la bilis al intestino. Pero otra parte se pierde en las heces. El hígado sintetiza ácidos biliares nuevos solo para reponer las pérdidas por las heces. La mayor parte de sales biliares son con ácidos biliares primarios.

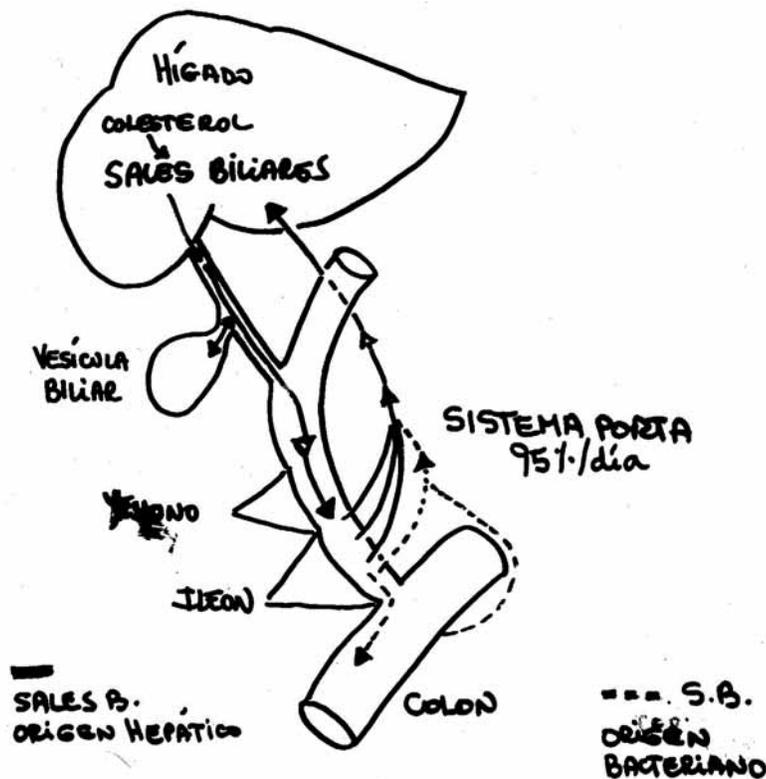


Fig. 6.11. CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE LAS SALES BILIARES.

Las sales biliares vertidas al duodeno con la bilis se absorben en un 90-85% en el íleon por cotransporte con sodio, van vía porta al hígado y de allí vuelven al intestino con la bilis, recirculando varias veces al día. El 5-10% restante pasa al colon y por acción bacteriana se deconjugan y dehidroxilan y se convierten en ácidos biliares secundarios. Los ácidos biliares secundarios vuelven al hígado para conjugarse y volver con la bilis al intestino, lo que no se absorbe se pierde por heces.

FUNCIÓN DE LAS SALES BILIARES

Las sales biliares son anfipáticas tienen un grupo polar hidrofílico y uno apolar hidrofóbico, de una molécula lipídica insoluble como el colesterol se pasa a una molécula anfipática hidrosoluble. Al pasar cierta nivel crítico de concentración las sales biliares se asocian para forman micelas con su polo hidrofílico hacia fuera y el hidrofóbico hacia adentro. Estas micelas interactúan con los lípidos digeridos presentes en la luz intestinal y forman micelas mixtas con los fosfolípidos hacia fuera y llevando en el interior hidrofóbico el colesterol insoluble. Las micelas de sales biliares mantiene los lípidos en solución y los transportan al borde en cepillo de los enterocitos para su absorción.

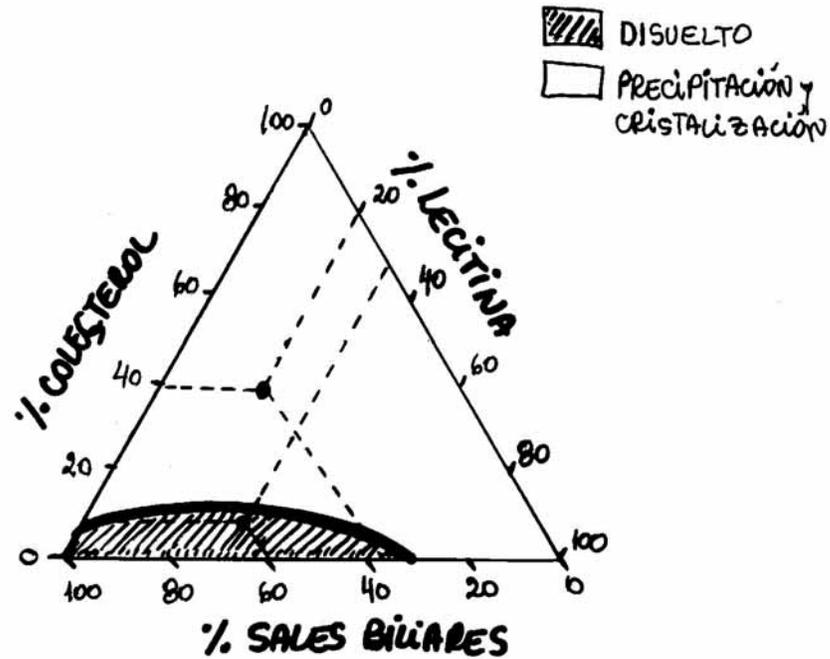


Fig. 6.12 SOLUBILIDAD DEL COLESTEROL EN LA BILIS EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LECITINA, SALES BILIARES Y COLESTEROL. En la bilis que tiene una composición como cualquier punto por debajo de la zona rayada, el colesterol está solamente en solución micelar; los puntos por encima de esa zona la composición de la bilis hace que el colesterol cristalice también, esto favorece la formación de cálculos de colesterol que son los más frecuentes.

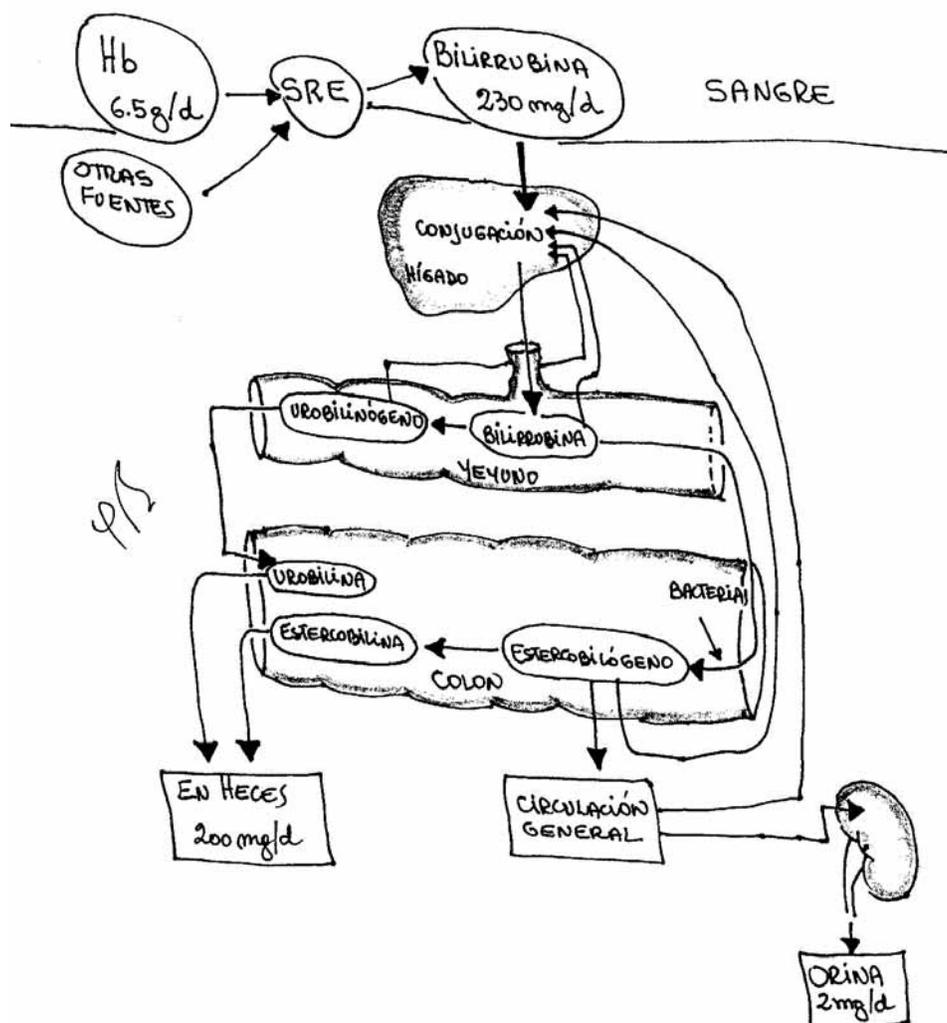


Fig. 6. 13 ORIGEN Y METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA. Unos 6.5 gs de hemoglobina se degradan diariamente en el sistema retículo endotelial y se produce unos 230 mg de bilirrubina que proviene de la degradación del hem. Los anillos pirroles del hem se abren y dan origen a la biliverdina que se reduce y da la bilirrubina. La bilirrubina es insoluble en agua y permanece enlazada a la albúmina en el plasma. Es captada por el hígado donde se conjuga con ácido glucorónico y se vierte a la bilis. En el intestino por acción bacteriana se reduce y se convierte en urobilinógeno y estercobilinógeno que son incoloros y la mayor parte es excretada en las heces 200mg/d y al ser oxidados dan urobilina y estercobilina que dan el color a las heces. Una parte de los bilinógenos son absorbidos en el intestino y pasan a la circulación enterohepática van al hígado para volver con la bilis al intestino pero una fracción pasa a la sangre y se elimina por el riñón allí se oxida a bilinas y dá color a la orina 2mg/d. Un 15 % de la bilirrubina presente en intestino se reabsorbe 25 mg/d y vuelve al hígado vía porta (circulación enterohepática).

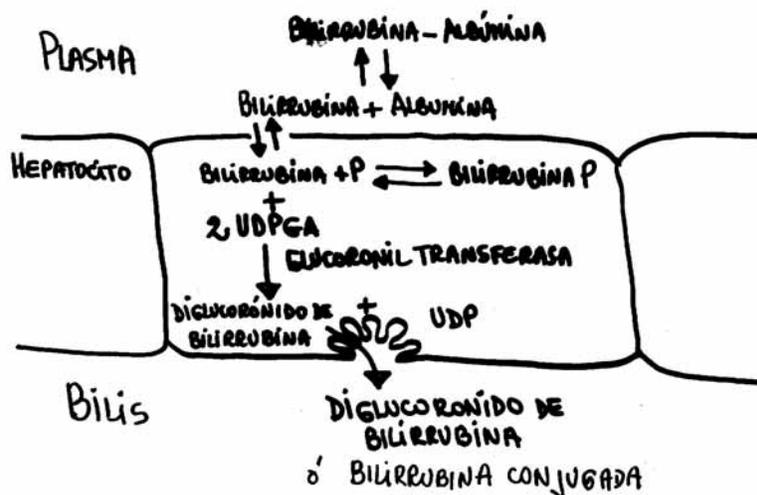


Fig. 6.14 CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA. La bilirrubina no conjugada en el plasma está unida a la albúmina, en el hepatocito la bilirrubina libre es conjugada en el retículo endoplásmico liso con el uridindifosfato glucoronato por acción de la enzima glucoroniltransferasa y se forma el diglucoronato de bilirrubina o bilirrubina conjugada o directa que es vertida del hepatocito al canalículo biliar. Hay otras sustancias hormonales, drogas y tóxicos que compiten por este sistema enzimático de conjugación como esteroides y anticonvulsivos..

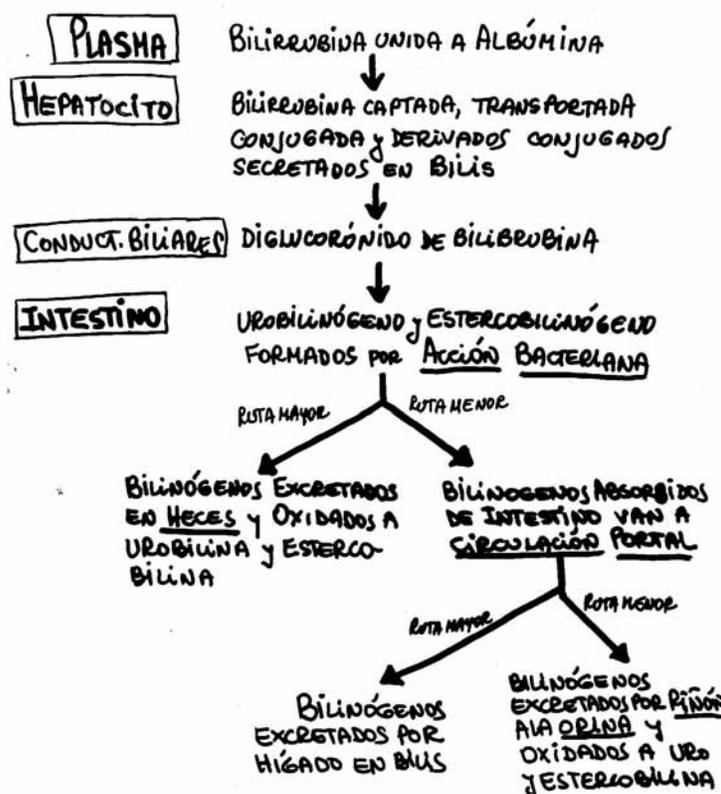


Fig. 6.15 BILIRRUBINA EN EL PLASMA, HÍGADO, INTESTINO. FORMACIÓN DE BILINÓGENOS (sin color) Y BILINAS (con color)

ICTERICIA

Es la coloración amarillenta de piel y mucosas cuando la bilirrubina total se eleva en la sangre. Los valores normales son de menos de 2 mg/dl de bilirrubina total, de esto la bilirrubina directa es menor de 0.2 mg/dl.

En condiciones normales, hay heces y orina coloreadas por la presencia de los pigmentos oxidados urobilina y estercobilina. En orina puede haber algo de urobilinógeno que es incoloro y que pasó a la orina por estar en la circulación general luego de haber sido absorbido en el intestino y pasar a la circulación enterohepática.

TIPOS DE ICTERICIA

I. ICTERICIA PREHEPÁTICA: por sobreproducción de bilirrubina como cuando aumenta la destrucción de glóbulos rojos en anemias hemolíticas.

1. bilirrubina total del plasma aumentada a expensas de la bilirrubina no conjugada o indirecta.
2. urobilinógeno urinario está aumentado pues se formó más bilirrubina conjugada que pasó al intestino y se formó más urobilinógeno que vuelve al hígado y una parte pasa a la circulación general.
3. no hay bilirrubina conjugada en la orina
4. aumento de pigmentación de las heces, por el aumento de bilirrubina en el intestino que es reducida por acción bacteriana a bilinógenos y luego oxidados a bilinas que dan el color.

II. INTERICIA HEPÁTICA:

A. Por defecto de captación de la bilirrubina del plasma o defecto de conjugación como en la enfermedad de Gilbert:

1. bilirrubina total del plasma aumentada a expensas de la no conjugada
2. urobilinógeno en orina normal
3. bilirrubina conjugada ausente en orina
4. pigmentación de heces normal o reducida.

B. Por defecto de excreción de la bilirrubina conjugada dentro del canalículo biliar como síndrome de Dubin-Johnson:

1. bilirrubina total aumentada a expensas de la conjugada
2. urobilinógeno en orina normal
3. bilirrubina conjugada presente en orina
4. pigmentación de heces reducida.

C. Por daño hepatocelular que afecta la captación, conjugación y excreción como en la hepatitis:

1. bilirrubina total aumentada a expensas de la conjugada y no conjugada.
2. urobilinógeno urinario aumentado, normal reducido o ausente según la severidad de la enfermedad.
3. bilirrubina conjugada presente en orina
4. pigmentación de heces reducida.

D. Colestasis intrahepática que causa obstrucción al flujo de bilis como la causada por algunos medicamentos:

1. bilirrubina total aumentada por aumento de bilirrubina conjugada y no conjugada
2. urobilinógeno en orina reducido o ausente
3. bilirrubina conjugada presente en orina
4. pigmentación de heces reducida.

II. ICTERICIA POSTHEPÁTICA: por colestasis extrahepática como por cálculos, estrecheces del conductos biliares:

1. bilirrubina total aumentada por aumento de la conjugada y no conjugada
2. urobilinógeno urinario reducido o ausente
3. bilirrubina conjugada presente en orina
4. pigmentación en heces puede ser reducida o ausente según el grado de obstrucción al flujo de bilis.