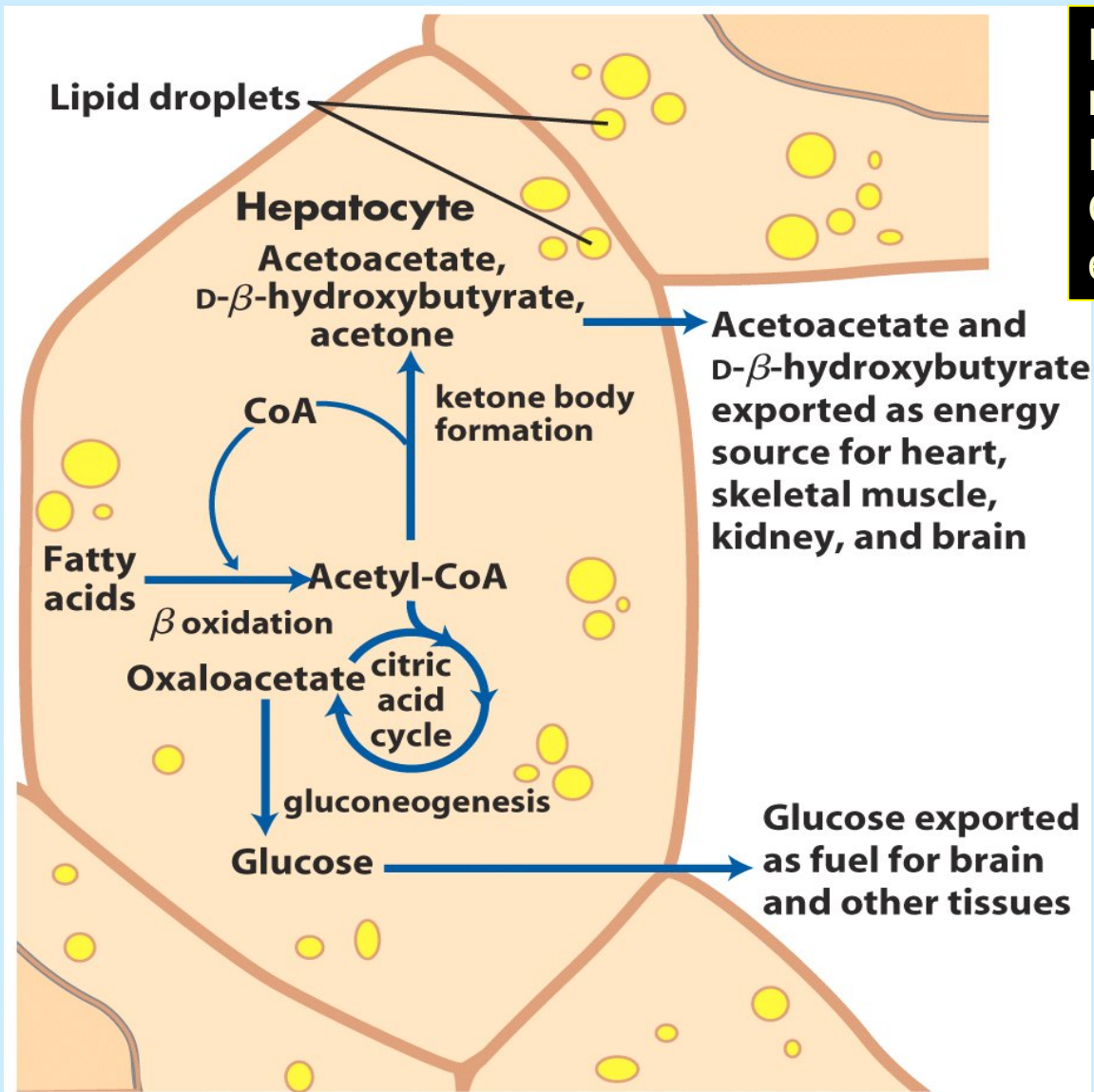


Cetogénesis: fuente de energía



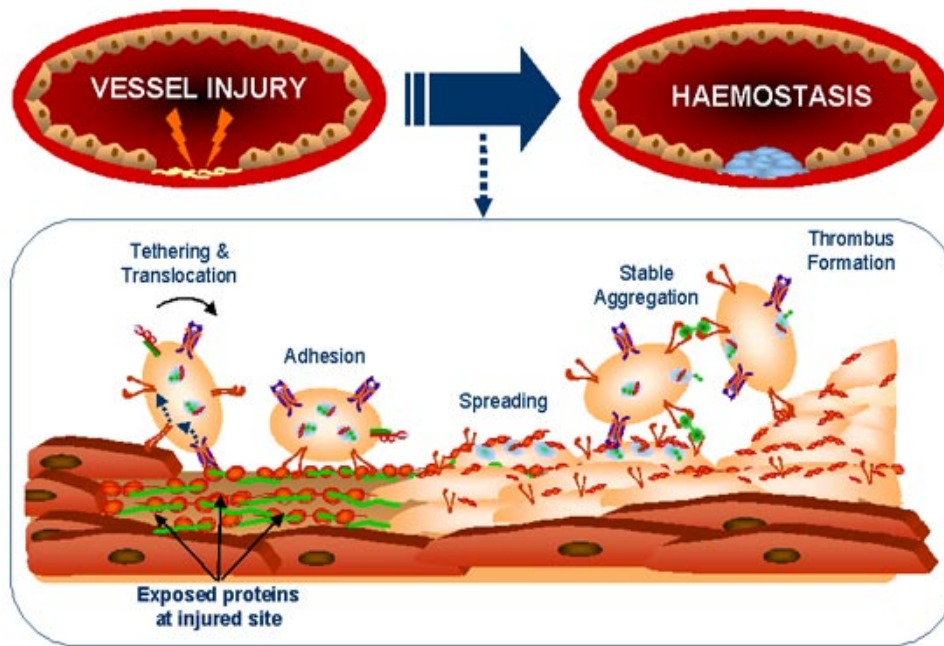
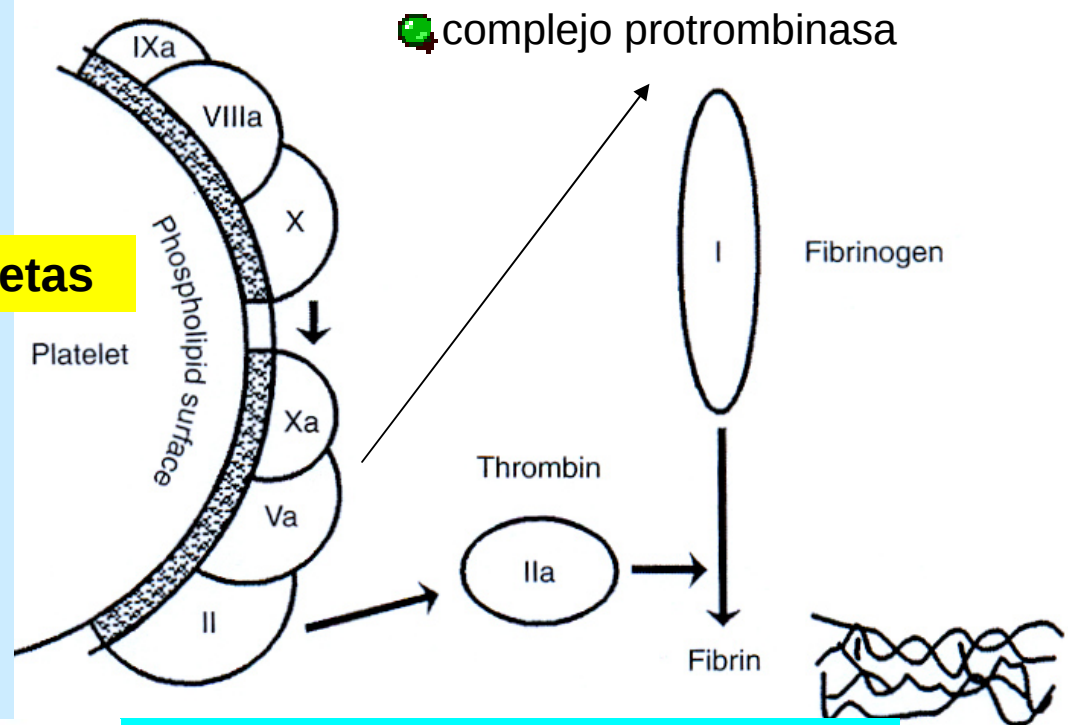
Deficiencia de insulina y/o
resistencia a la insulina...
Diabetes mellitus...
Cetoacidosis diabética:
exceso de cuerpos cetónicos.



Vitamina K y coagulación

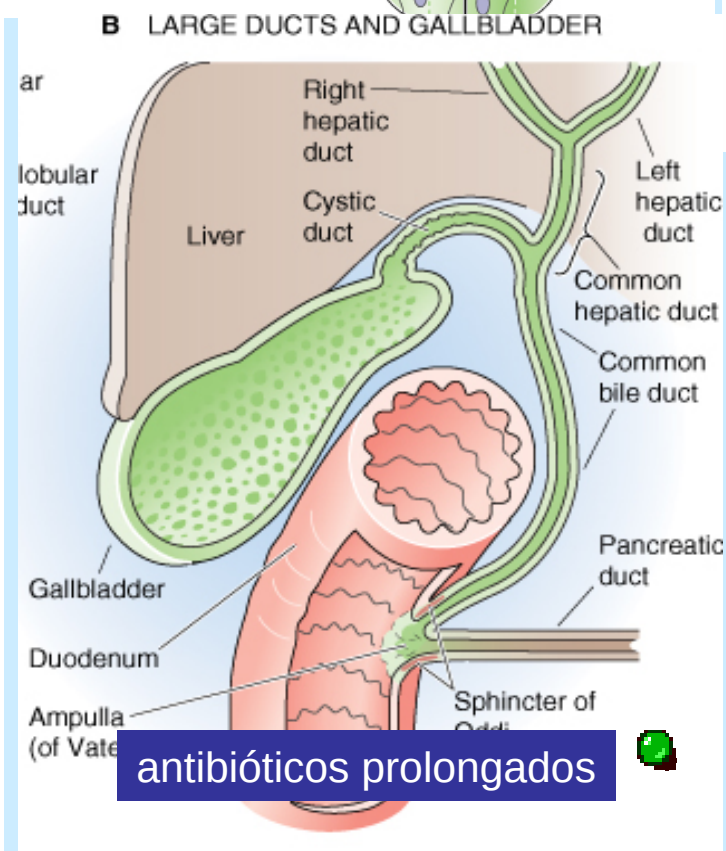
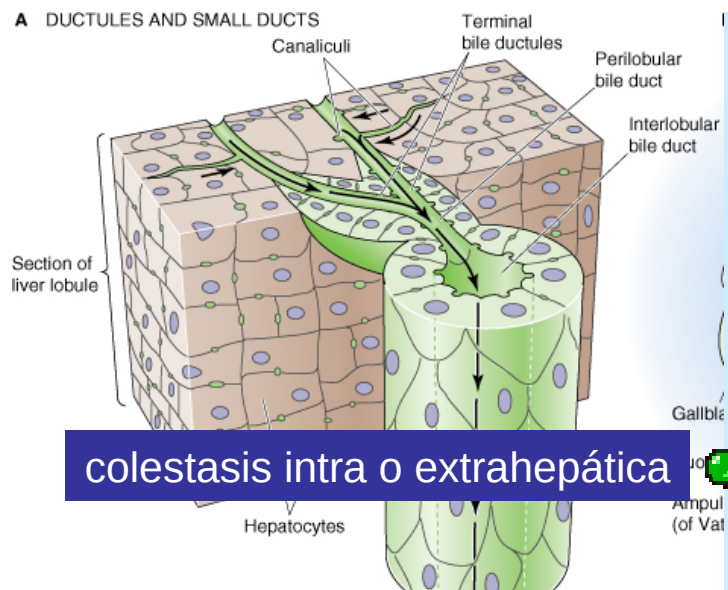


Plaquetas

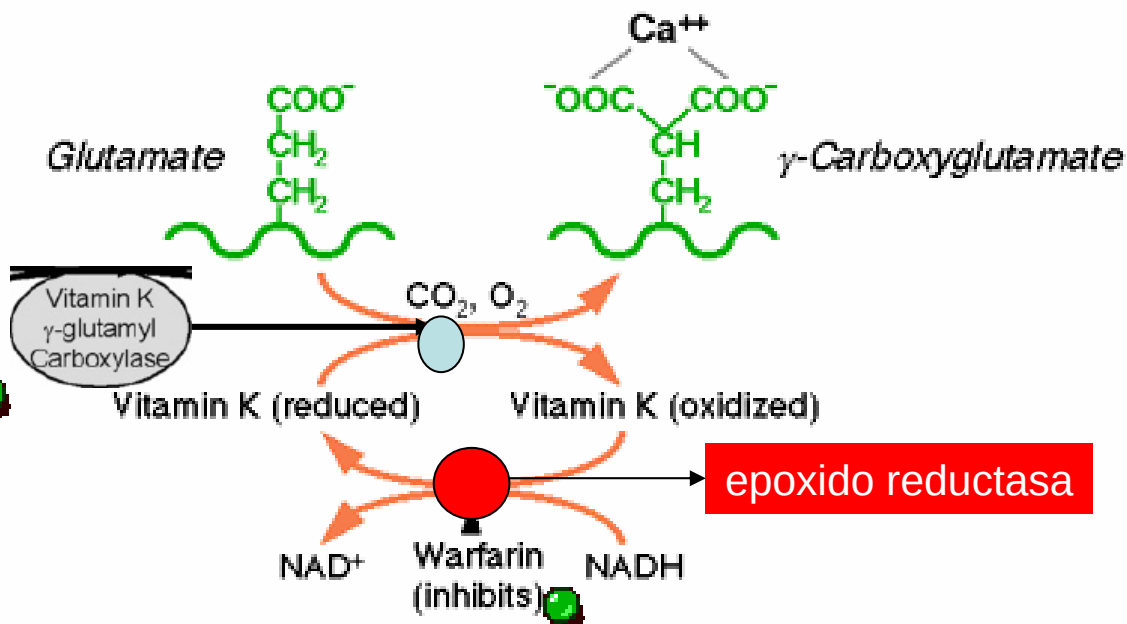


Fosfoinositol de mb (carga -) favorece captación de factores de coagulación

La mayoría de las reacciones de los factores de coagulación ocurre sobre la superficie plaquetaria y en menor grado sobre la superficie endotelial.



Role of Vitamin K in Biosynthesis of Factors II, VII, IX, and X



Hay carboxilación postraduccion de los factores II, VII, IX y X. Esto permite que estos factores capten el Ca^{+2} y los fosfolípidos de plaquetas.

Vit K₁: fitomenadiona o fitoquinona

Consumo oral

Excreción biliar desde ciclo enterohepático

Se genera la forma activa por microflora intestinal

**Hemostasis secundaria:
rol de la vitamina K**

Disminución en actividad y/o concentración de factores de coagulación: consecuencias clínicas: hemorragia profunda



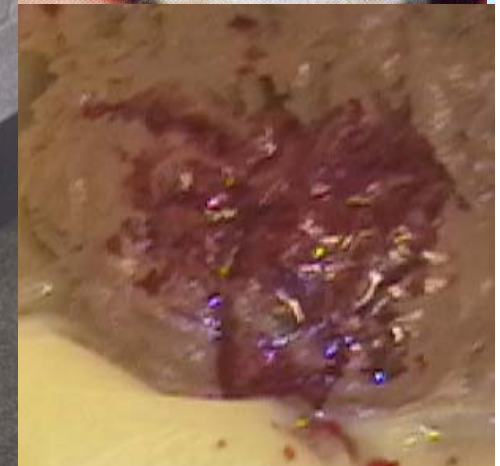
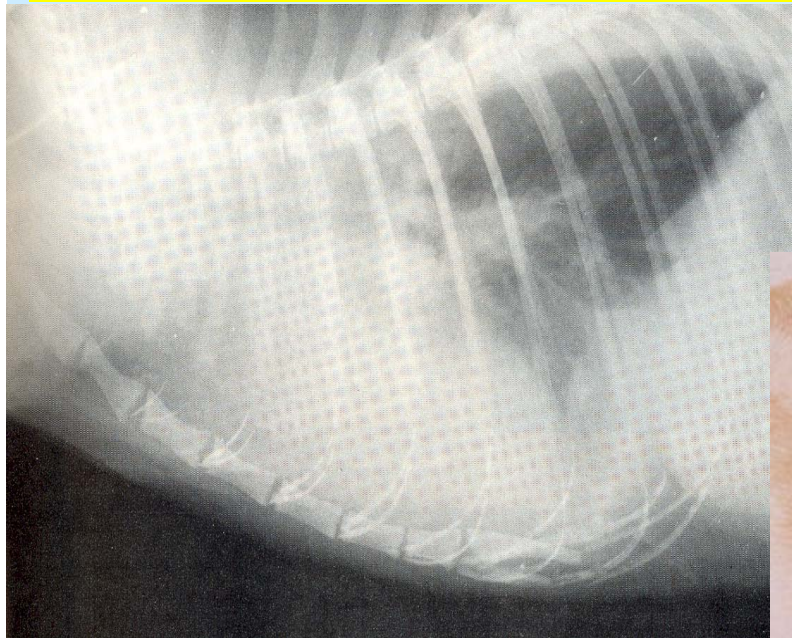
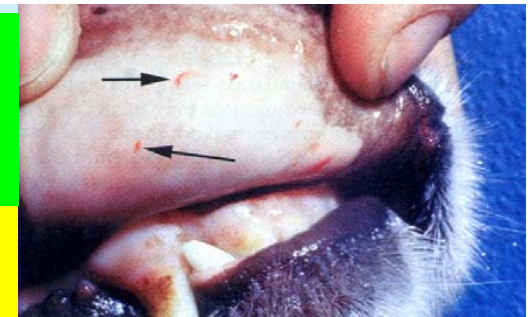
Disminución en actividad y/o concentración de factores de coagulación: consecuencias clínicas: hemorragia profunda

Ubicación anatómica:

Primaria o superficial (incluye vasculitis): petequias y equimosis cutáneas y de mucosas, hifema, epistaxis, hematoquecia, melena, hematuria, sangramiento excesivo desde venas, hemorragia excesiva desde cirugía, hemorragia SNC.

Primaria o secundaria (superficial o profunda): hemorragia pulmonar, SNC, quirúrgica, digestiva, venopunción.

Secundaria o profunda: hemorragia mediastinal, pleural, abdominal, articular y muscular.



Almacenamiento de cobre

Storage Function

Water-soluble vitamins

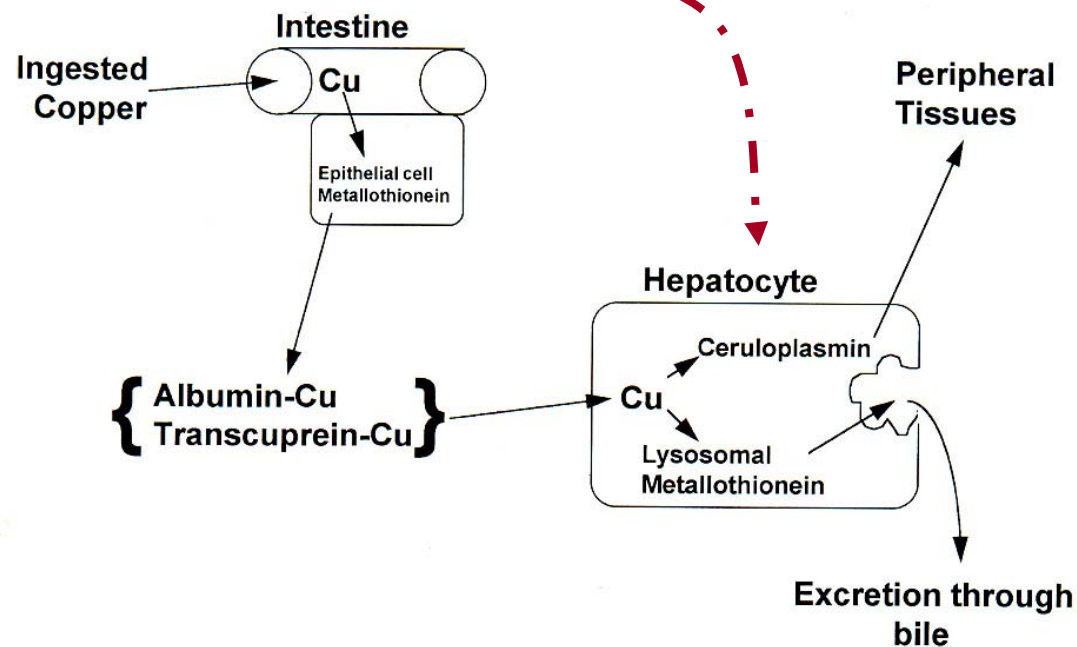
Triglycerides

Copper, iron, zinc

Fat-soluble vitamins

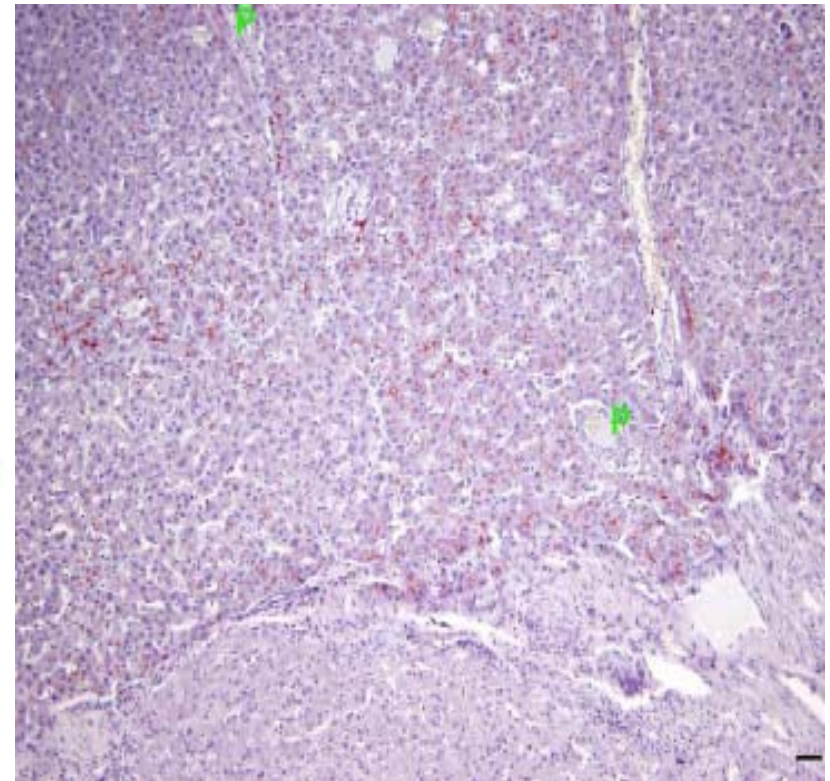
Glycogen

Blood

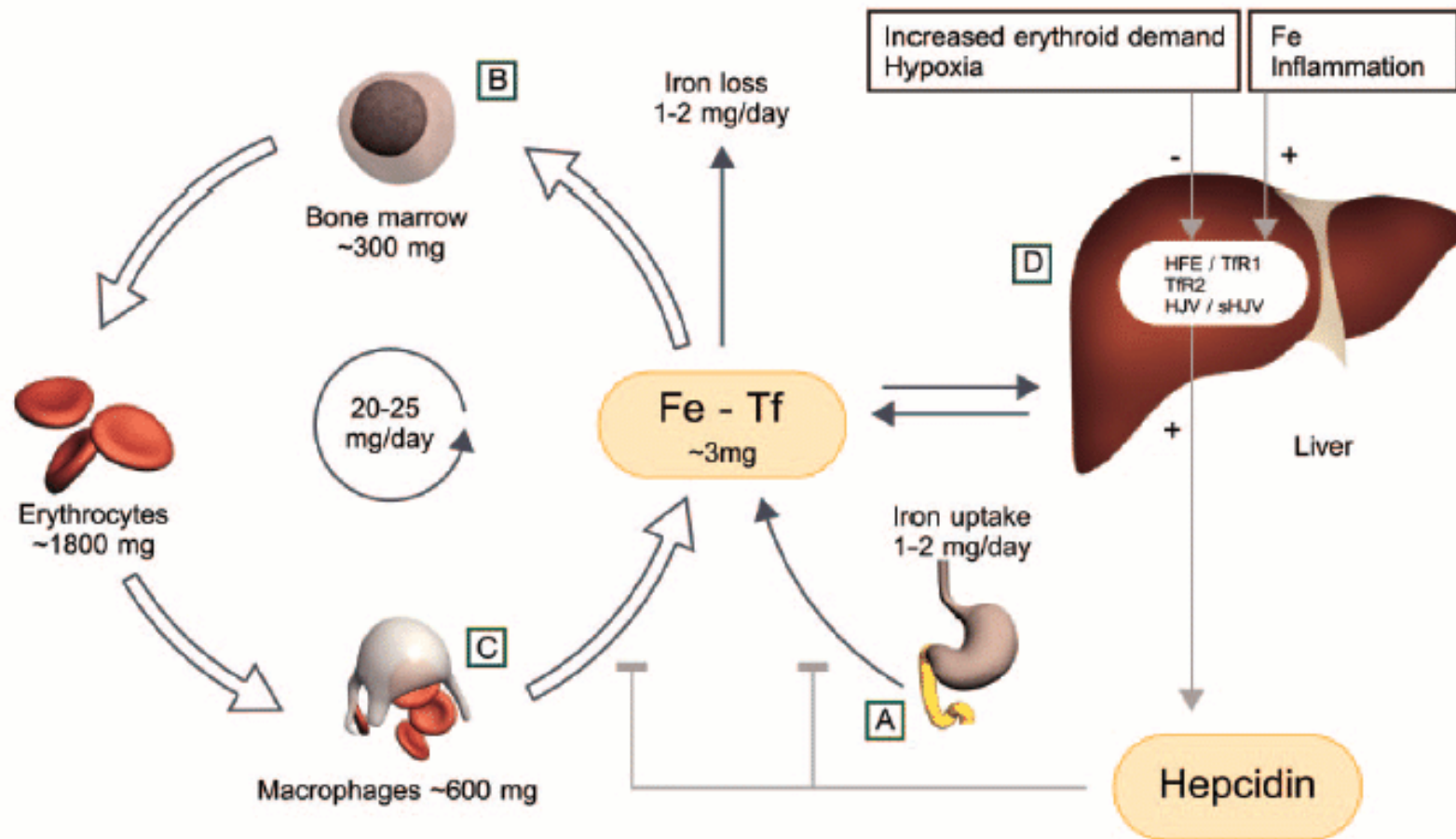


Copper transport in the body.

Hepatopatia por almacenamiento de cobre en perros: Doberman, West Highland White terrier, Bedlington terrier



Almacenamiento de hierro

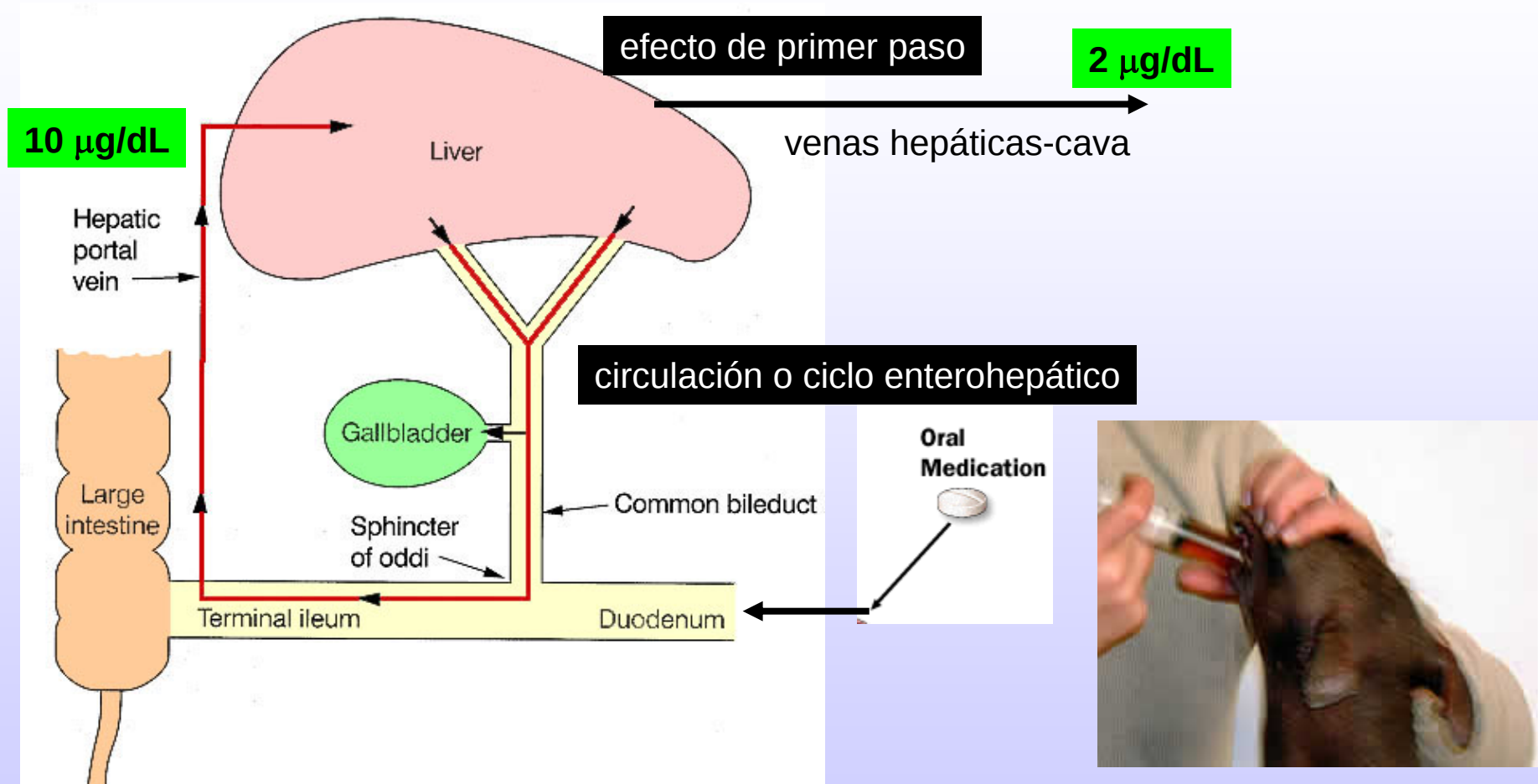


Hierro se almacena en hígado, médula ósea, macrófagos y eritrocitos como **ferritina** y **hemosiderina**. **TF**: transferrina sintetizada en hígado.

Hepcidina: hormona producida por el hígado que disminuye la absorción de hierro intestinal, secuestra o disminuye la liberación de hierro desde depósitos hepáticos y de macrófagos. Los gatos tienen poca reserva de hierro en médula ósea e hígado...ojo con anemia e inflamación crónica.

Efecto del hígado sobre la biodisponibilidad de medicamentos

Es un parámetro importante para los fármacos que se administran vía oral.



Efecto de primer paso= el metabolismo hepático puede inactivar un porcentaje variable de muchas drogas. Por ej., lidocaina oral, nitratos (vasodilatador), morfina (analgésico), propranolol (antiarrítmico). También puede activar una prodroga.

La **circulación enterohepática** prolonga el efecto de los fármacos.

Biotransformación de fármacos (detoxificación)

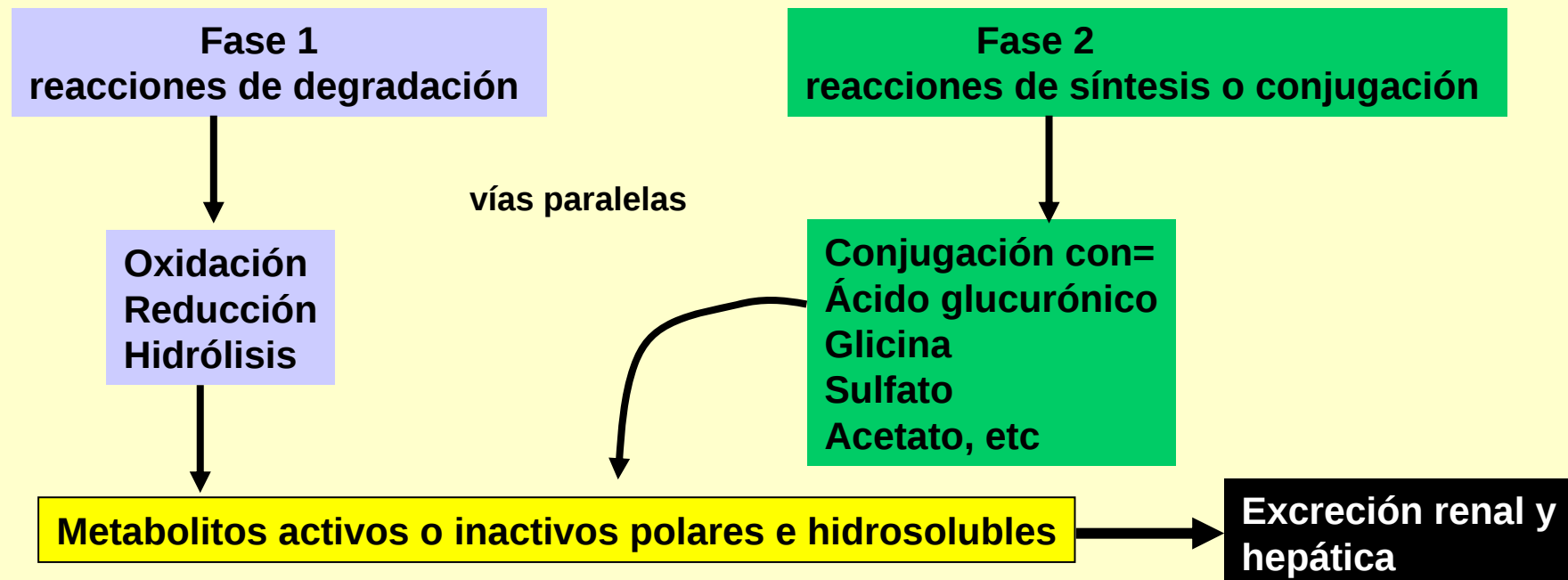
Biotransformación: modificación de la estructura química de los fármacos por acción de sistemas enzimáticos (metabolización). Algunos fármacos no se metabolizan y se excretan inalterados. El principal órgano que realiza biotransformación es el hígado, aunque también se observa en muchos otros tejidos (intestino, riñón, endotelios, piel, SNC, etc.)

Consecuencias de la biotransformación:

1- Modificación de la actividad farmacológica

- **Inactivación (común)**= la droga pierde parcial o totalmente su actividad
- **Activación**= la prodroga (inactiva) se transforma a un metabolito activo (droga)

2- Facilitación de la excreción de metabolitos

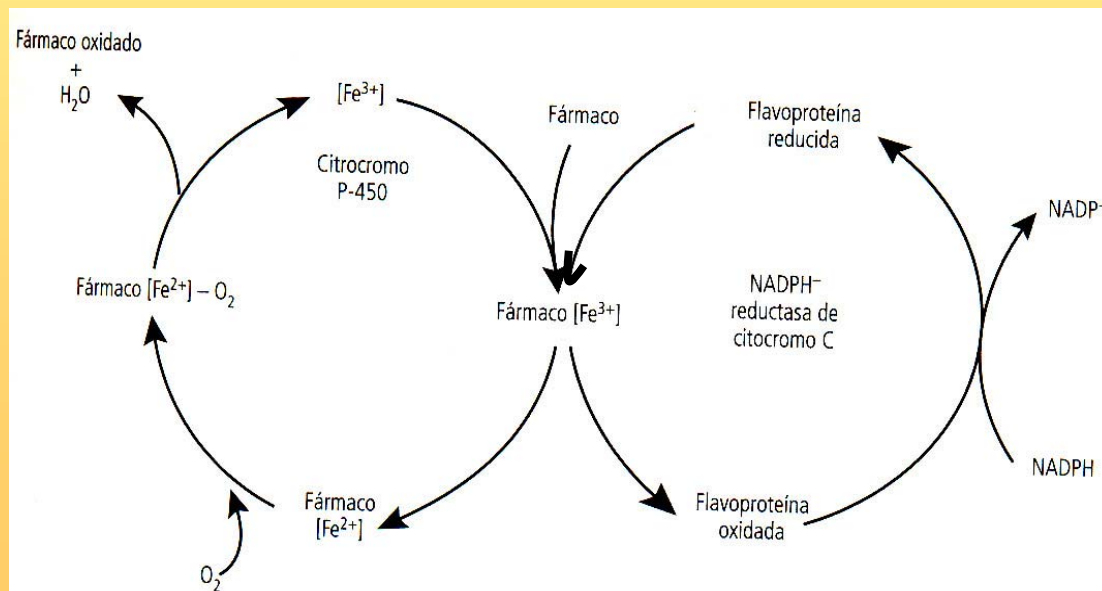
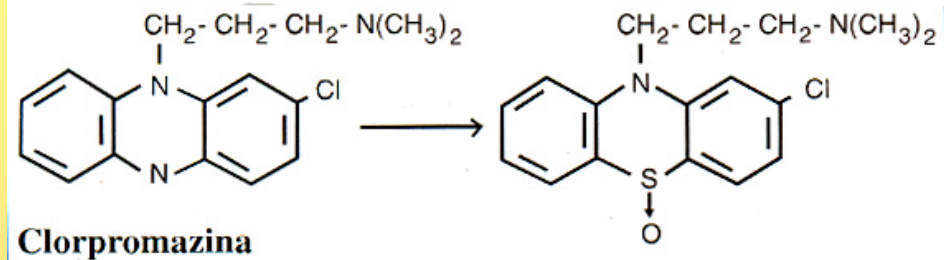
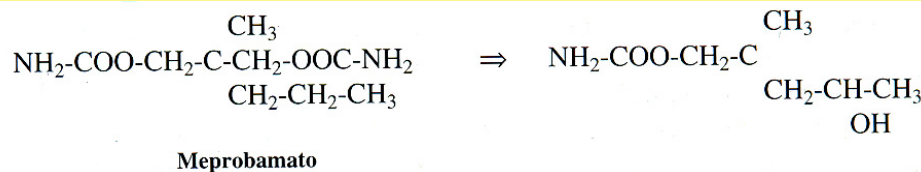


Biotransformación de fármacos

Sistemas enzimáticos microsomales:

1- Reacciones oxidativas= oxidación de cadenas alifáticas laterales, hidroxilación de anillos aromáticos, N-desalquilación, O-desalquilación, formación de sulfóxido. Todas a cargo de enzimas oxidasas de acción mixta o **monooxigenasas** que requieren NADPH y O₂.

Además, el sistema requiere de 2 cofactores: **NADPH-citocromo P-450 reductasa** (flavoproteína) y **citocromo P-450** (hemoproteínas, oxidasas terminales). 450 nm absorción luz con CO.



Familias del citocromo P-450 y las isoformas importantes para el metabolismo oxidativo de fármacos

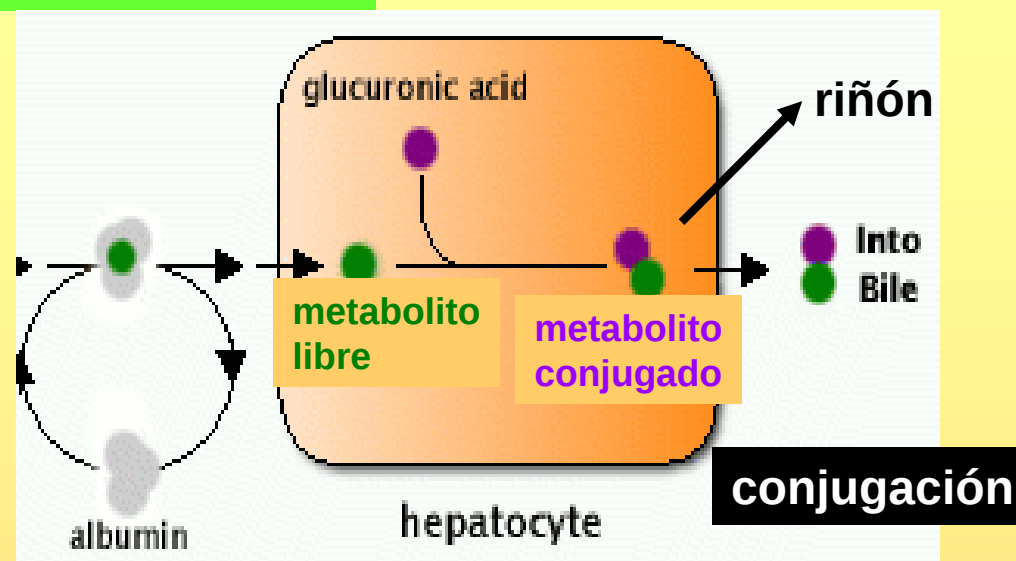
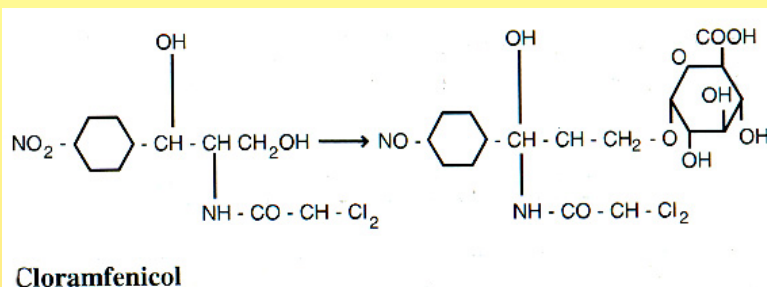
Familia	Isoforma	Sustrato farmacológico
CYP1	CYP1A2	Teofilina
CYP2	CYP2D6	Codeína
CYP3	CYP3A4	Ciclosporina

Fenotipos de las isoformas de CYP y predisposición a efectos farmacológicos, tóxicos o cáncer, entre especies y entre individuos de una misma especie. Además, pueden ser constitutivas o inducidas.

Biotransformación de fármacos

Sistemas enzimáticos microsomales:

2- Reacciones de conjugación=
moléculas orgánicas pequeñas como
con: ác. glucurónico y otras



Cuadro 6-4. Tipos de conjugación en animales

Conjugado	Principales grupos de conjugación	Deficientes
Conjugación con ácido glucurónico	-OH, -COOH, -NH ₂ , NH-SH	Gato, rata wista (aspirina, paracetamol, morfina)
Conjugación con sulfatos	-OH aromáticos -NH ₂ aromáticos algunos alcoholes	Cerdos
Conjugación con glicina	-COOH aromáticos alquil -COOH aromáticos	Algunas aves y reptiles
Conjugación con ornitina	-COOH aromáticos	La mayoría
Conjugación con glutamina	-CH ₂ COOH aromáticos	La mayoría
Acetilación	-NH aromáticas Algunas -NH ₂ alifáticas hidrácidas -SO ₂ NH ₂	Perros (cotrimoxazol, sulfas)
Síntesis del ácido mercaptúrico	Hidrocarburos aromáticos, -Cl, Br-, -F, NO ₂	Cobayo y ser humano
Metilación	-OH aromáticos NH ₂ > NH, -N, -SH	

También hay fenotipos de estas enzimas: por ej., isoformas de glucuronil-transferasa

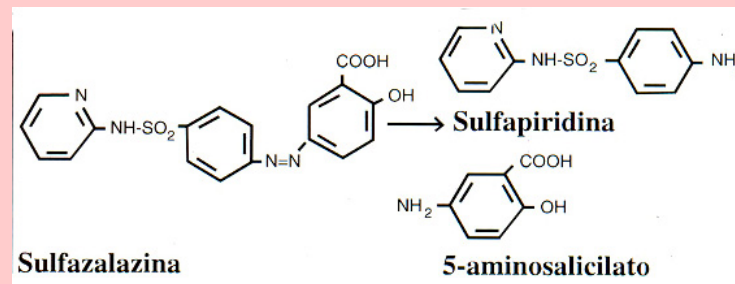
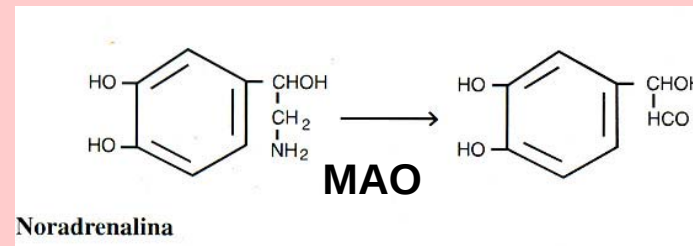
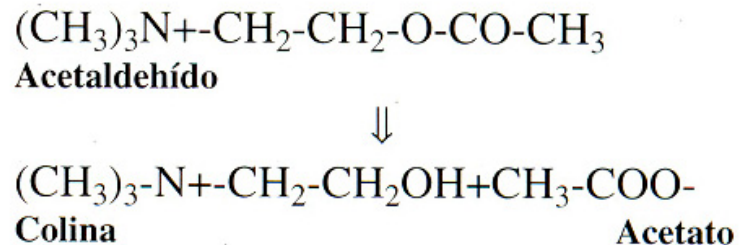
Biotransformación de fármacos

Sistemas enzimáticos no microsomales:

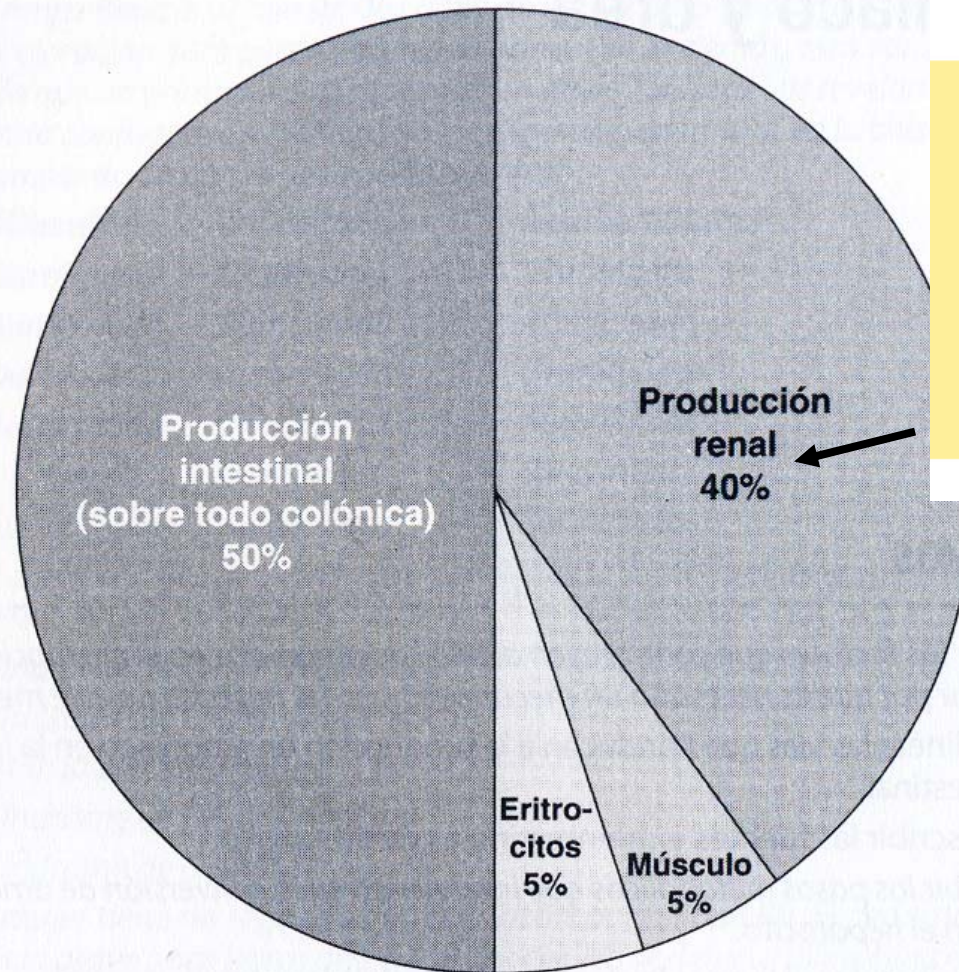
1- Reacciones oxidativas= oxidación de alcoholes por deshidrogenasas alcohólicas (Zn y NAD); oxidación de aminas...MAO (monoaminoxidasa) mitocondrial

2- Reacciones de hidrólisis= amidasas, esterasas y glucosidasas; no microsomales y tb microsomales...acetilcolinesterasa Ach y sulfasalazina a aspirina

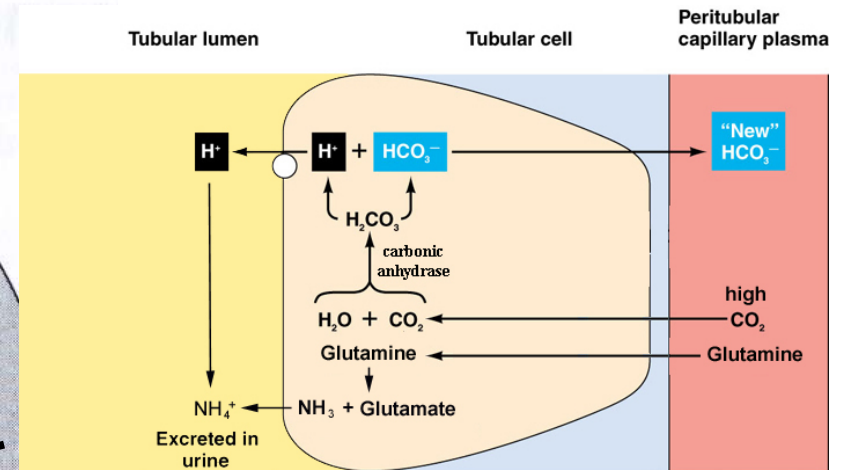
3- Reacciones de reducción= no microsomales y tb microsomales...reducción del CAF y prednisona a prednisolona



Detoxificación del amonio

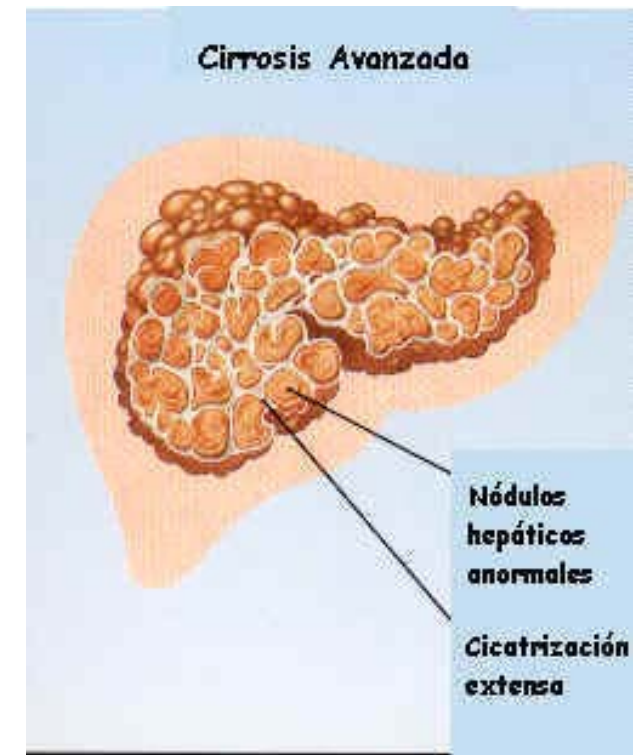
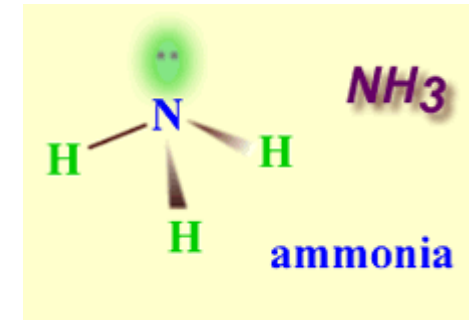
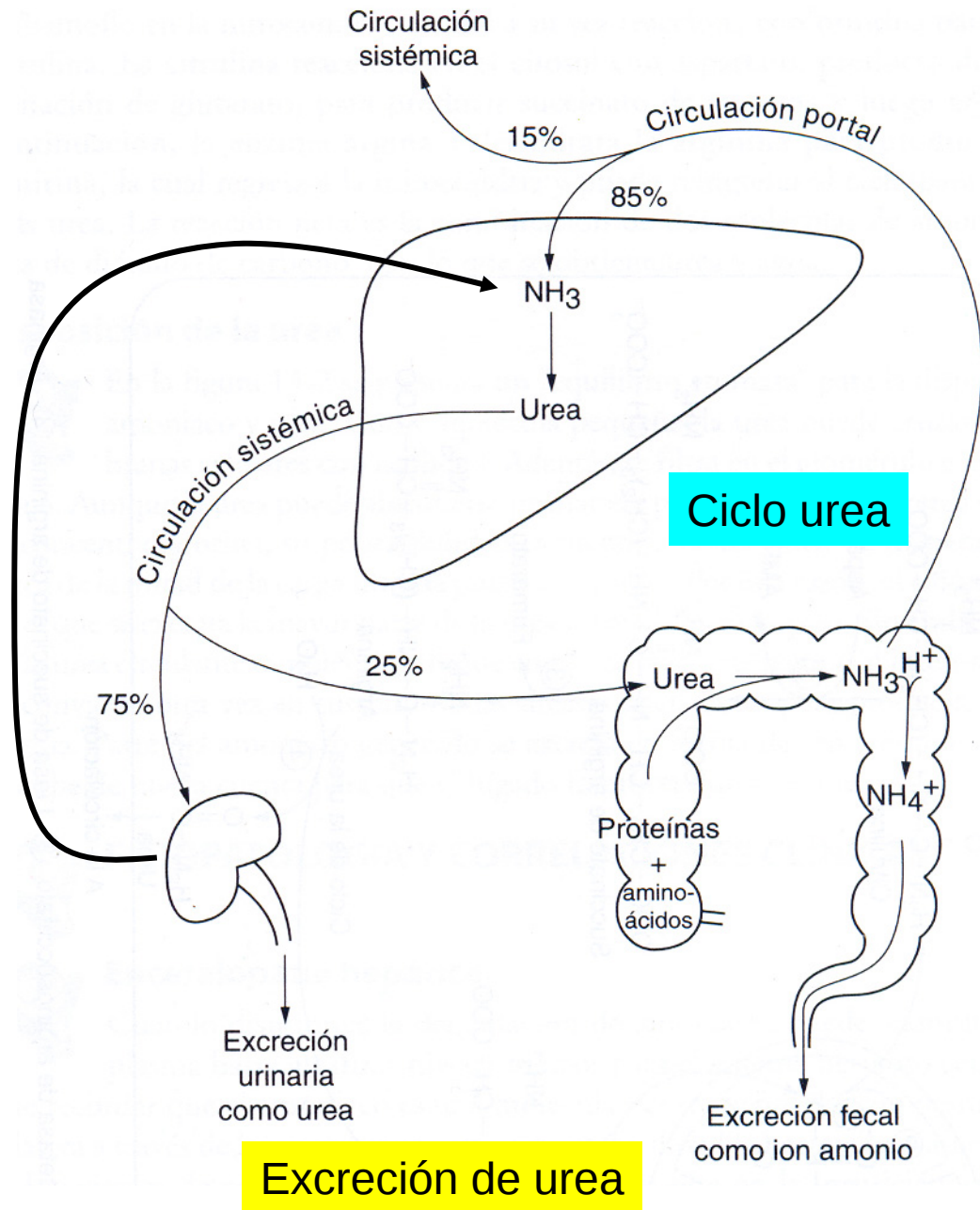


Producción amonio corporal

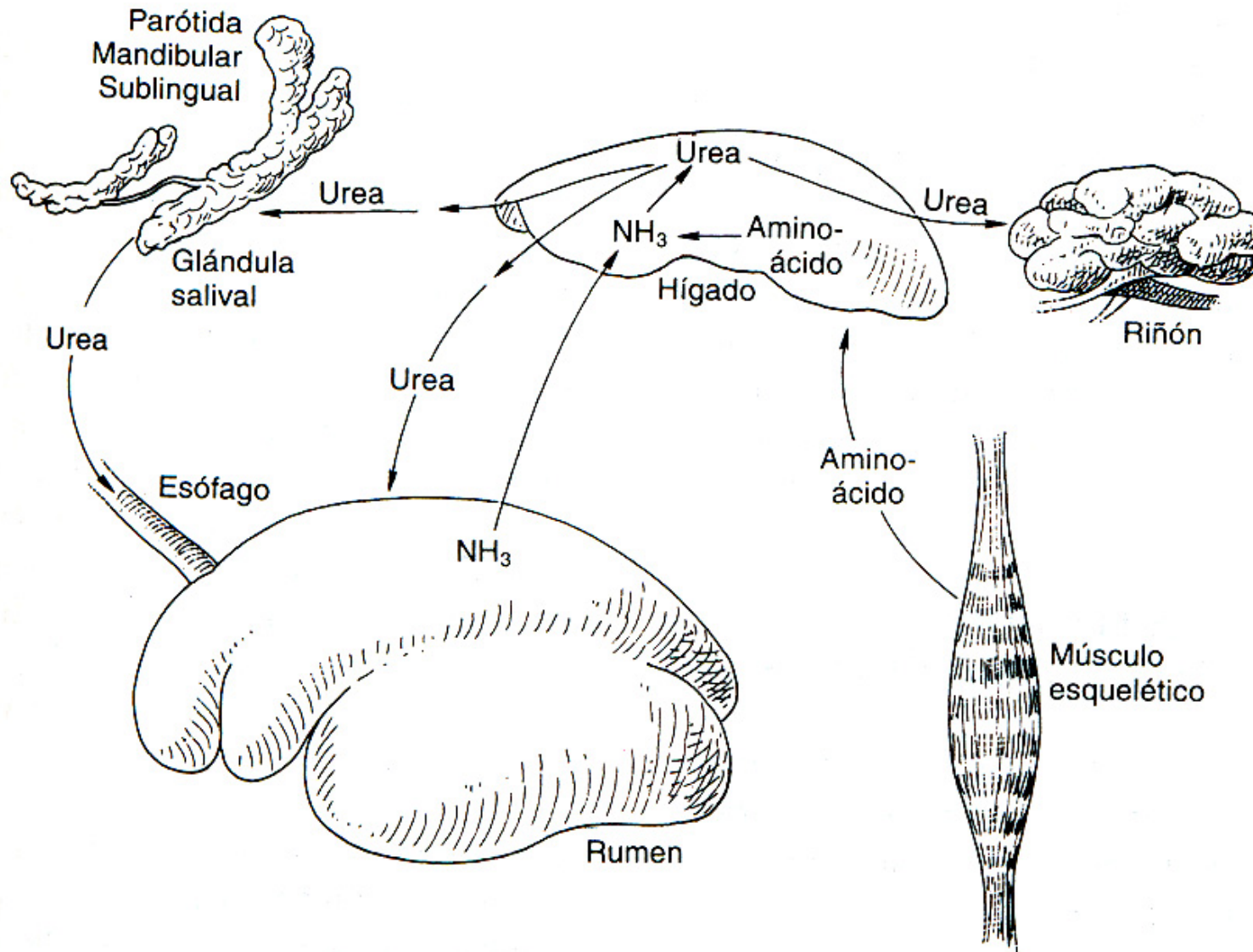


Túbulo proximal: formación de neobicarbonato...amonio

Ciclo de la Urea: detoxificación del amonio



Ciclo de la Urea: detoxificación del amonio



Ciclo de la Urea

90–95% Periportal hepatocytes → 5–10% Perivenous hepatocytes (= Scavenger cells)

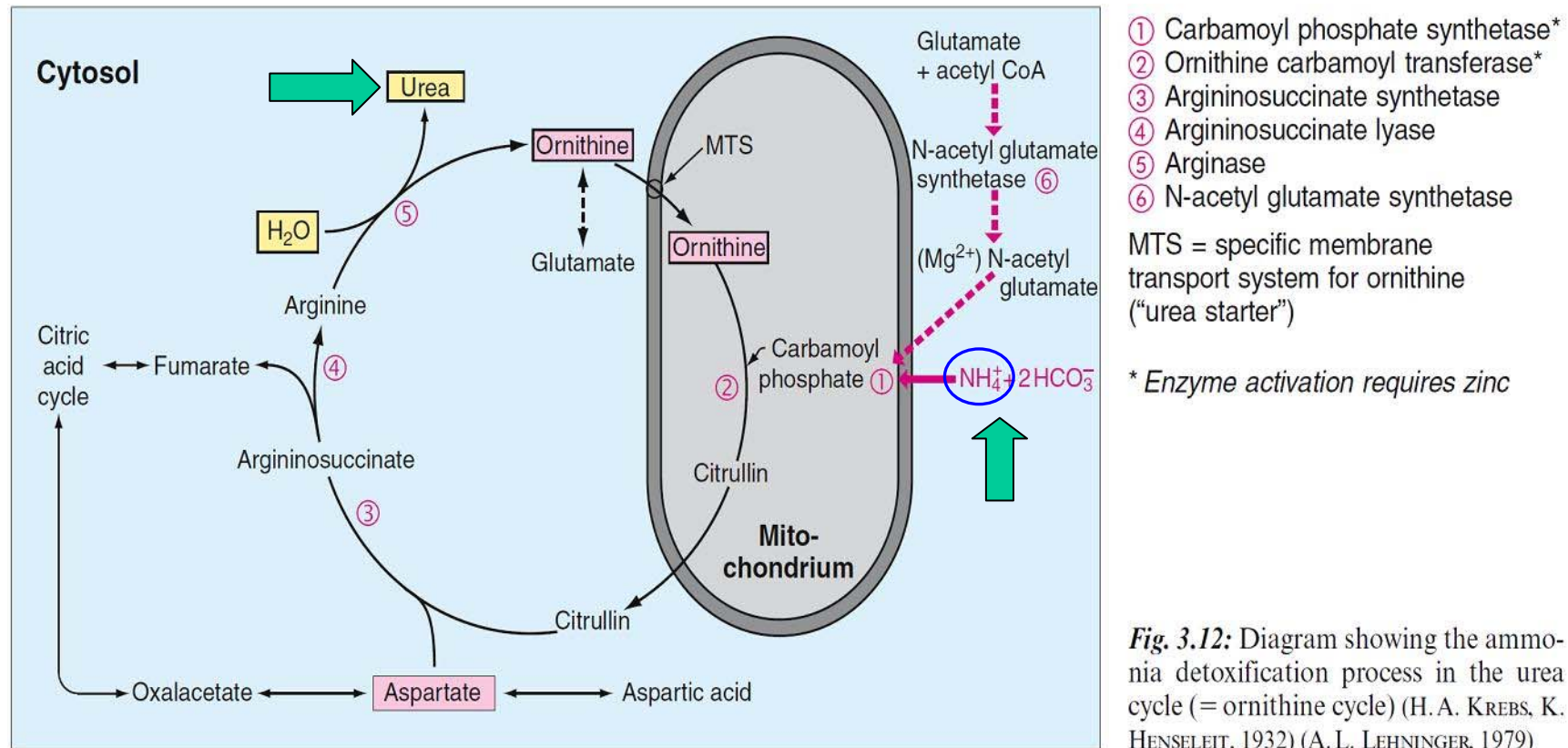
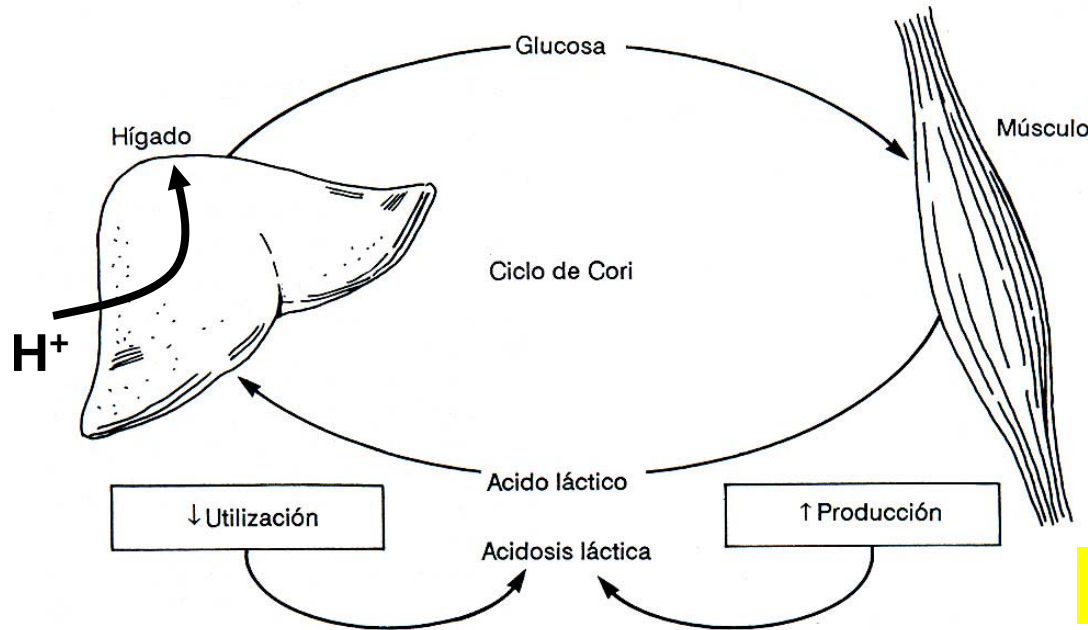


Fig. 3.12: Diagram showing the ammonia detoxification process in the urea cycle (= ornithine cycle) (H. A. KREBS, K. HENSELEIT, 1932) (A. L. LEHNINGER, 1979)

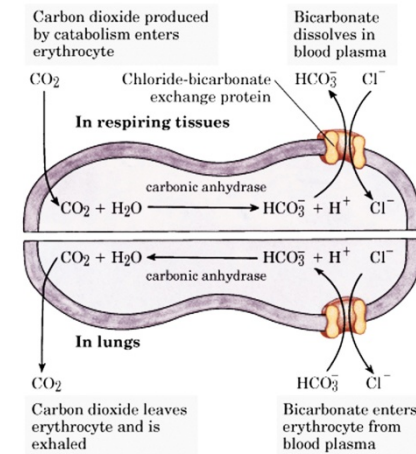
Además, la urea es la forma que tiene el organismo de excretar nitrógeno proveniente desde el catabolismo hepático de los alfa-aminoácidos (producción de NH_4^+).

Ciclo de Cori: metabolismo del lactato en el organismo

gluconeogénesis y oxidación a H_2O y CO_2 ... H^+ y HCO_3^-



The Cl⁻/bicarbonate antiporter maintains the electrostatic potential in erythrocytes



Ojo con cirrosis y linfoma

En reposo: piel, eritrocitos, encéfalo, intestino y músculo esquelético producen lactato

En hipoxia tisular: músculo esquelético e intestino son los principales productores

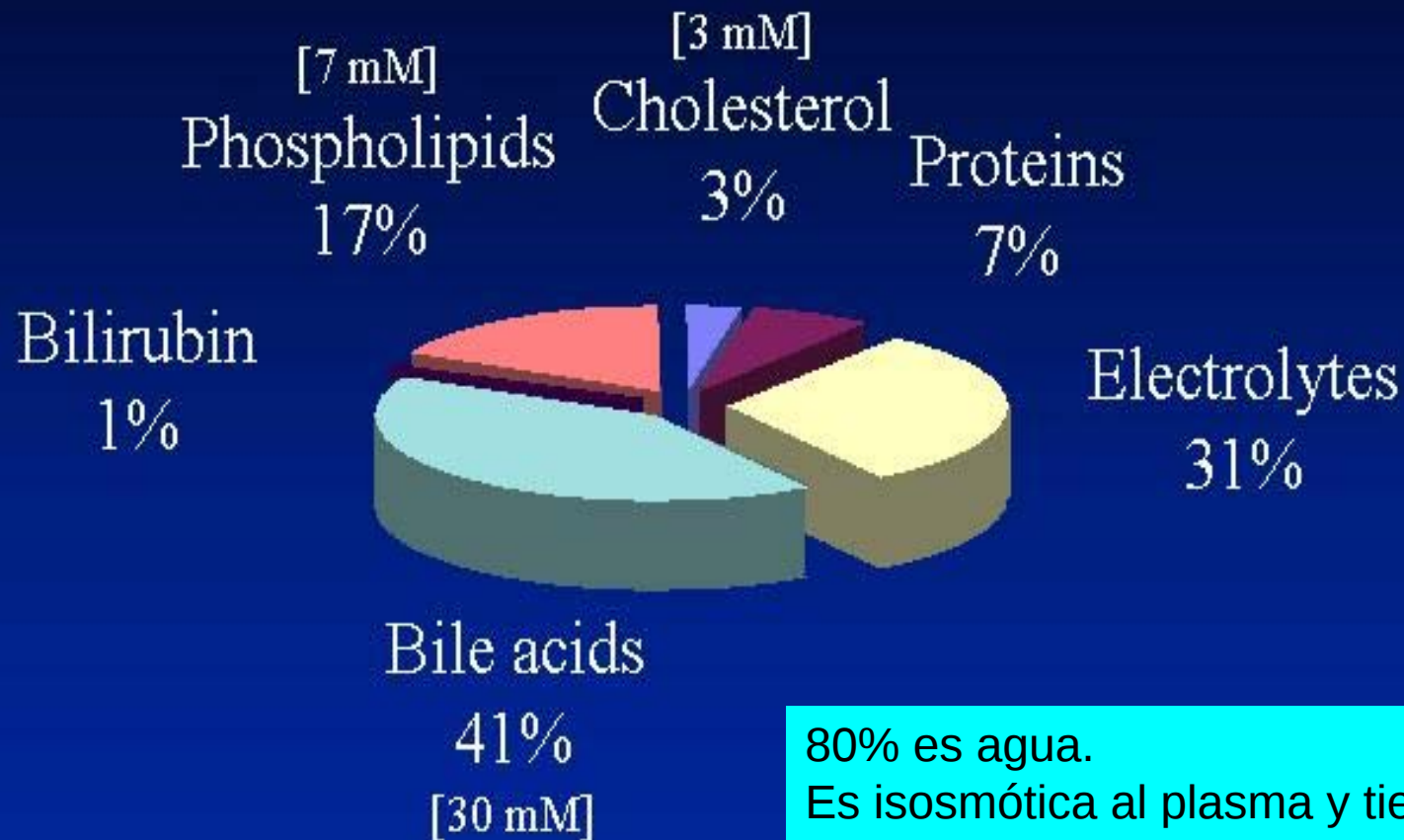
“Consumidores” de lactato: hígado y riñón (**ciclo de Cori**)

Lactato hepático, acetato en músculo y gluconato en muchos tejidos= consumen H^+ y generan bicarbonato

La acidosis láctica se desarrolla cuando la capacidad buffer del organismo y el consumo de ácido láctico por parte del hígado y del riñón se ve sobrepasada.

Funciones digestivas y excreción de bilis

Solute composition of human bile



80% es agua.
Es isosmótica al plasma y tiene
pequeñas cantidades de IgA

COMPOSICION DE LA SECRECION BILIAR (0.5-1 L/d)

COMPONENTE	CONCENTRACION (mmol)
<u>Electrolitos</u>	
Na ⁺	140-165
K ⁺	3-7
Cl ⁻	80-120
HCO ₃ ⁻	10-55
Ca ²⁺	2.5-6.5
Mg ²⁺	1.5-3.0
<u>Aniones Orgánicos</u>	
Acidos Biliares	3-45
Bilirrubina	1-2
<u>Lípidos</u>	
Lecitina	140-800 mg/dl
Colesterol	100-320 mg/dl
<u>Proteínas</u>	1-20 mg/ml
<u>Péptidos y Aminoácidos</u>	
Glutación	3-5
Glutamato	1-2.5
Aspartato	0.4-1
Glicina	0.5-2.5

Funciones digestivas y excreción de bilis

Digestive Function

Bile acids: synthesis, regulation, enterohepatic circulation

Bile: component synthesis-excretion, digestive release

Bladder: bile storage, bile digestive interval release

Funciones de la bilis:

Digestión: Secreción de sales biliares (activación de lipasa pancreática y formación de micelas). Secreción de bicarbonato hacia duodeno.

Permite la circulación enterohepática de ácidos biliares.

Excreción de sustancias exógenas:

Colesterol, bilirrubina y proteínas desnaturalizadas.

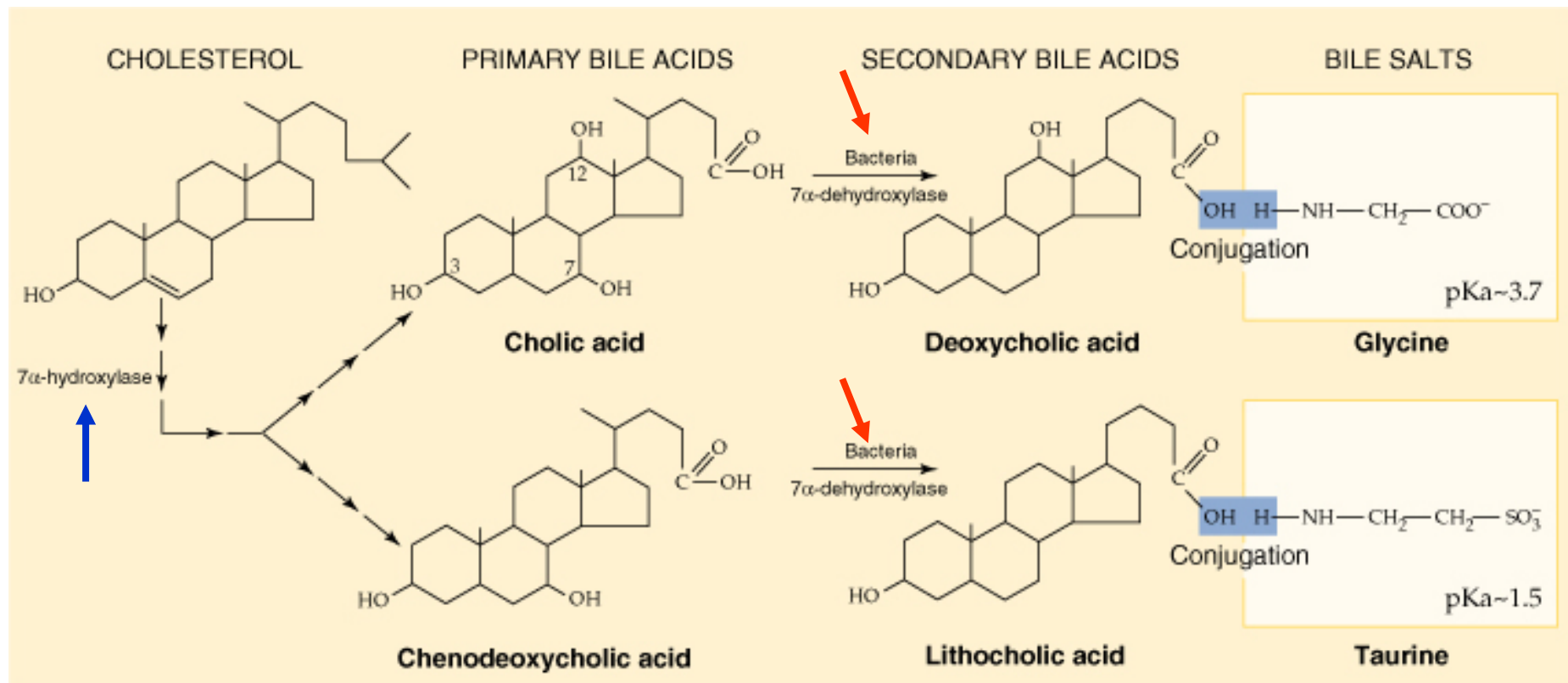
Excreción de xenobióticos.

Drogas, toxinas, metales pesados.

Inmunidad de la mucosa:

Secreción de IgA.

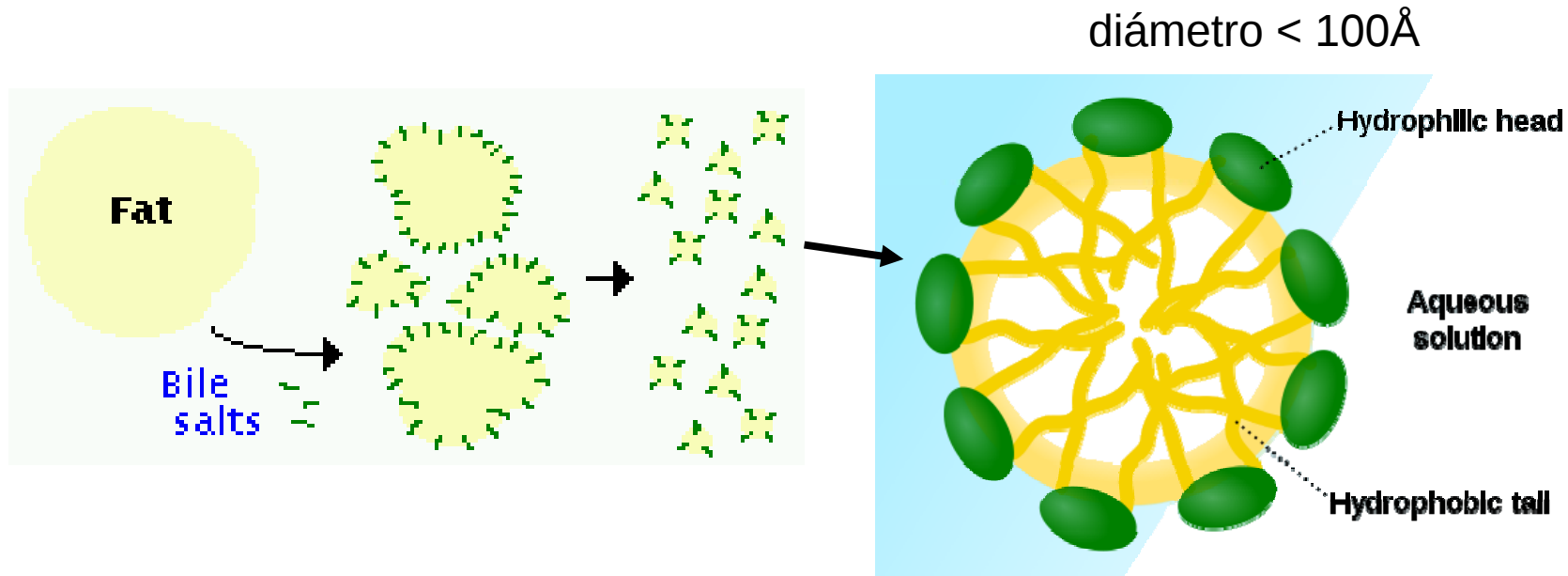
Funciones digestivas y circulación de ácidos biliares



Ácidos biliares

Los ácidos biliares son formados y concentrados por el hígado, y son secretados por el hígado a la bilis, y de aquí pasan al tracto gastrointestinal (duodeno) vía conducto biliar. Sufren circulación enterohepática. Los ác. biliares secundarios sufren conjugación por la combinación de los aminoácidos glicina o taurina. La conjugación baja el pKa desde 5.0 hasta 2...esto favorece ionización, polarización e hidrosolubilidad (aniones) lo que impide su fácil absorción intestinal.

Funciones digestivas y circulación de ácidos biliares



Ácidos biliares

Actúan como emulsificantes biológicos de gran importancia. Ayudan a solubilizar los glóbulos de grasa del alimento, de tal modo que las enzimas hidrosolubles ó lipasas, pueden reaccionar con las moléculas de grasa y desdoblarlas para facilitar la absorción de la grasa. Los ácidos biliares también facilitan la principal ruta de excreción del colesterol. Forman las micelas cuando alcanzan la CMC, que favorece la absorción de ác. grasos de cadena larga (12 C o más), monoglicéridos y vit. liposolubles y su fijación en el epitelio yeyunal.

Funciones digestivas y circulación de ácidos biliares

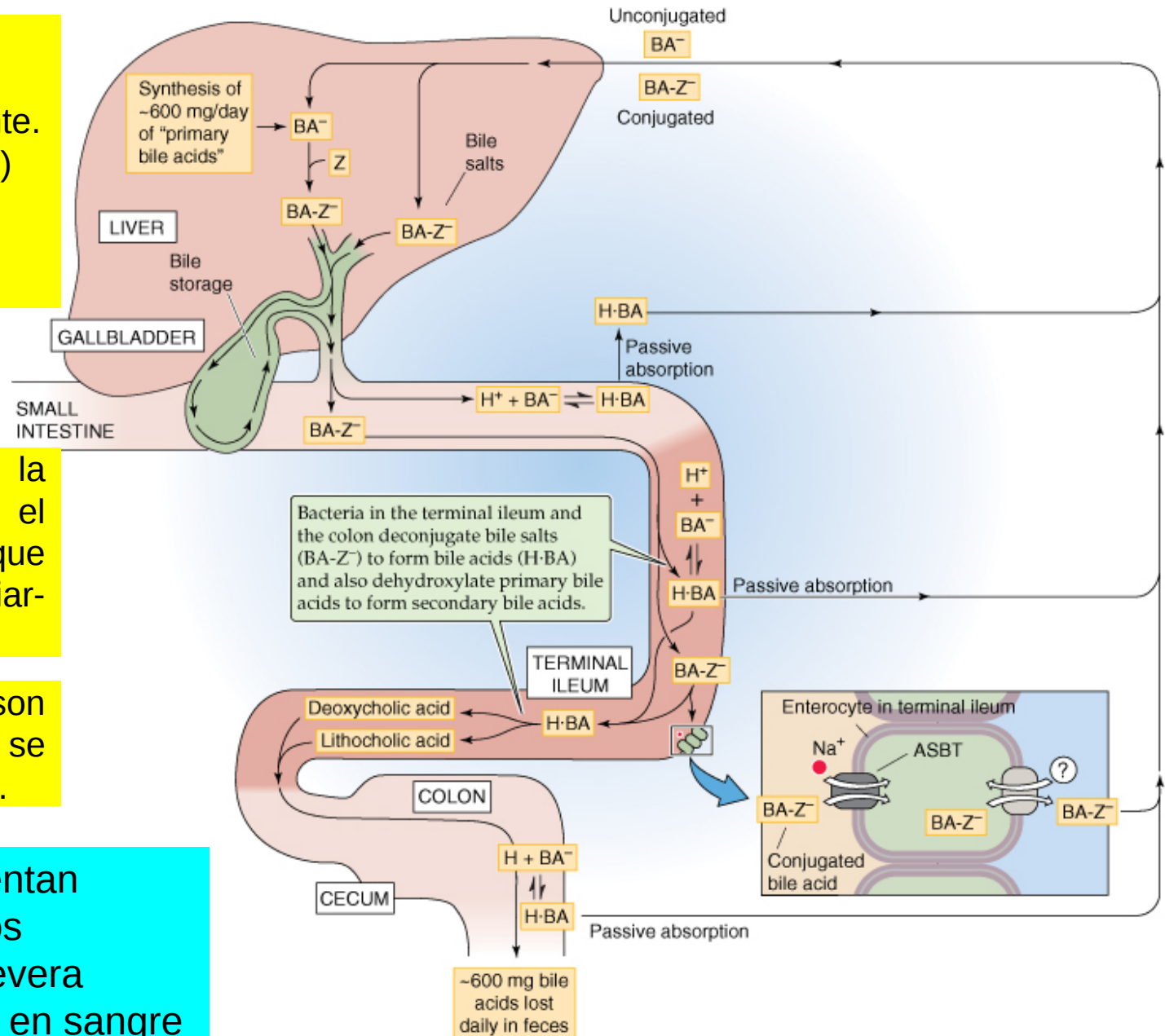
Ácidos biliares

Los ác. biliares (H-BA) se absorben pasivamente. Las sales biliares (BA-Z⁻) lo hacen a través de transportadores en los enterocitos yeyunales.

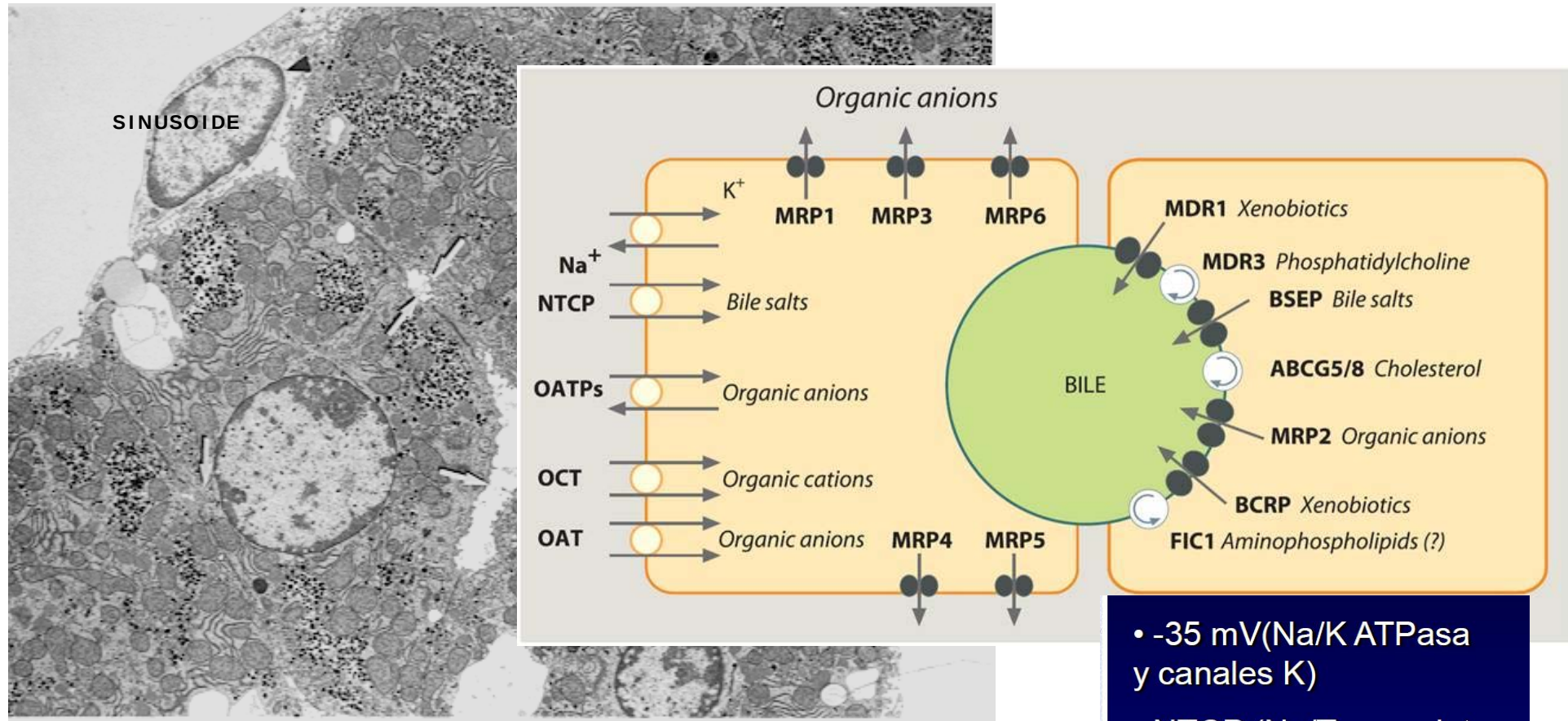
Las sales biliares y la lecitina solubilizan el colesterol biliar y evita que se precipite (barro biliar-cálculos).

Los ácidos biliares son **hepatóxicos** si no se eliminan eficientemente.

Los ác. biliares aumentan *shunt* portosistémicos y en hepatopatías severa o cirrosis...se miden en sangre



Transporte de ácidos biliares y otras sustancias en los canalículos

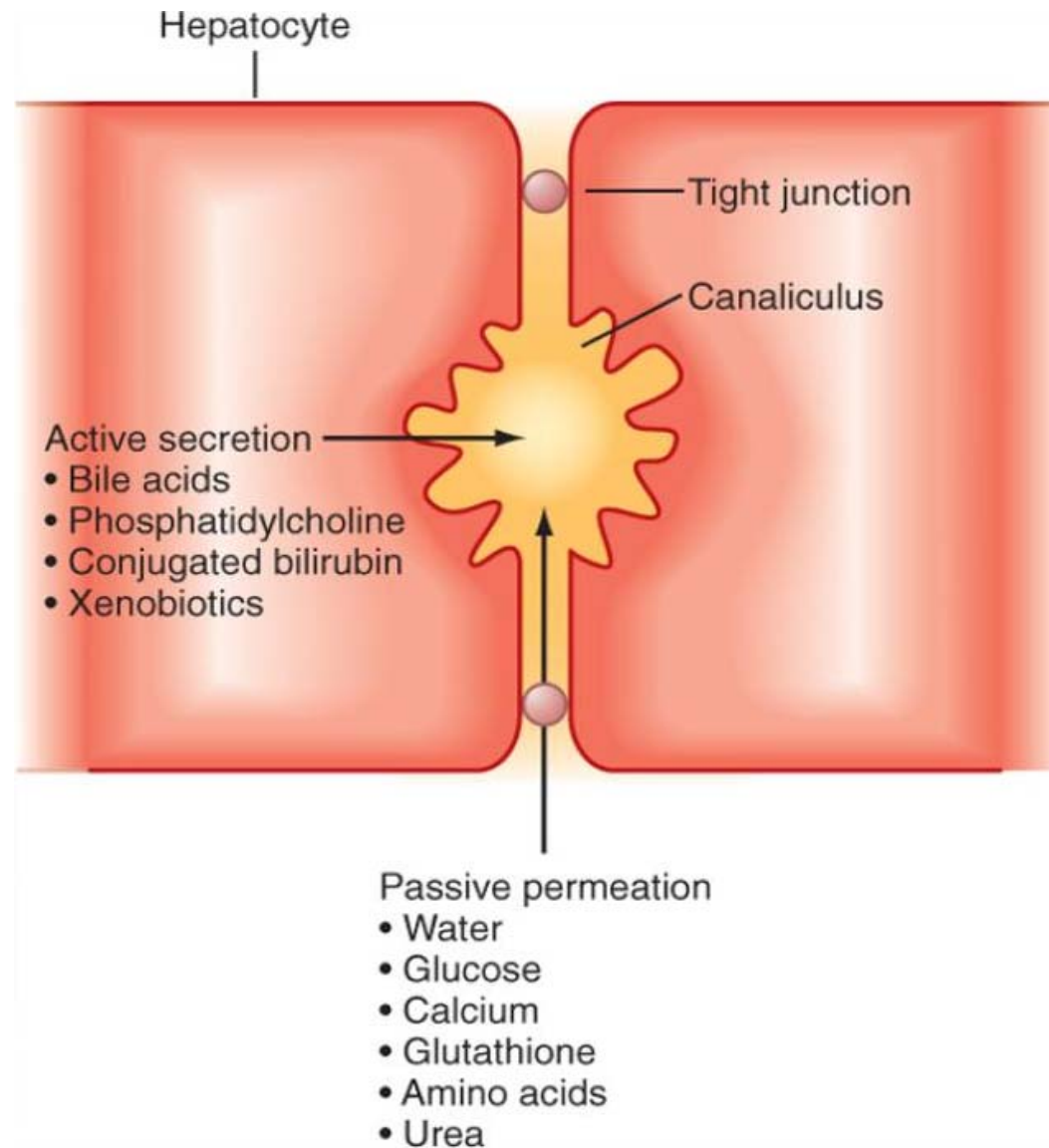


Ácidos biliares

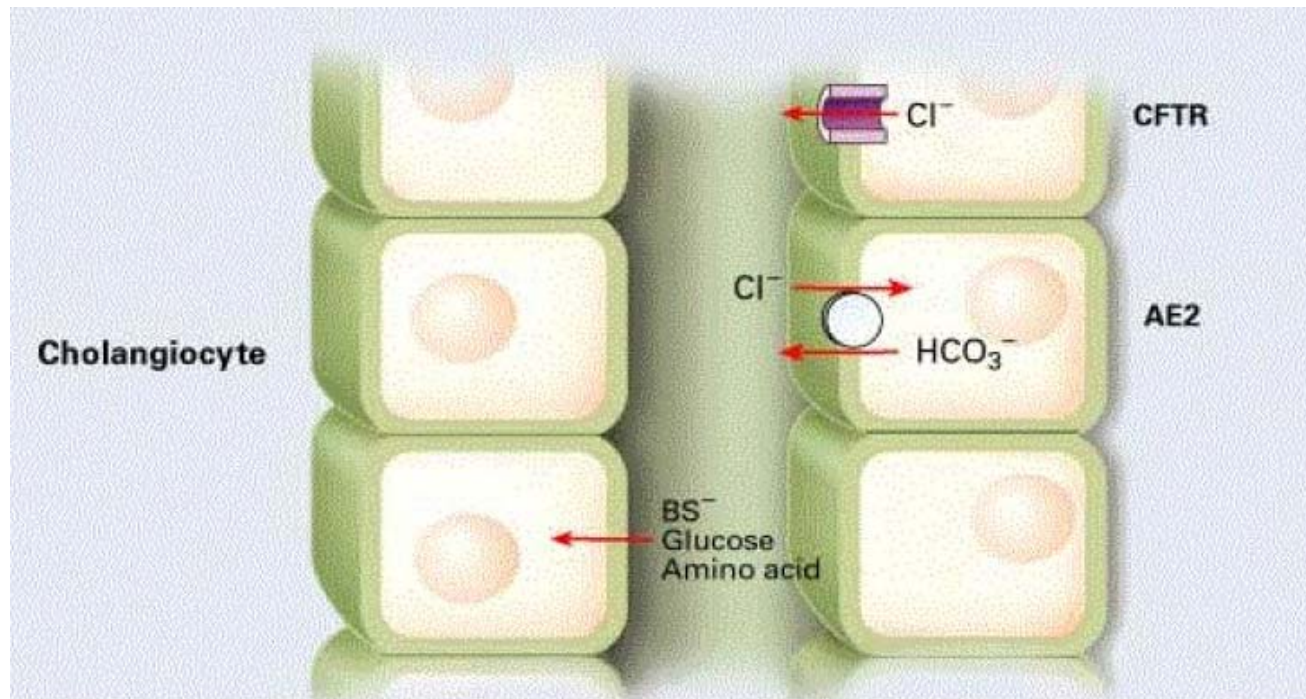
Los ác. biliares (H-BA), colesterol, aniones y cationes orgánicos, etc...cruzan la membrana de los hepatocitos a través de transportadores.

- -35 mV(Na/K ATPasa y canales K)
- NTCP (Na/Taurocolato cotransportador)
- OATP (péptido transportador de aniones orgánicos-SB no conjugadas)
- Multidrug resistance

VIA DE ENTRADA DE SOLUTOS A LA BILIS



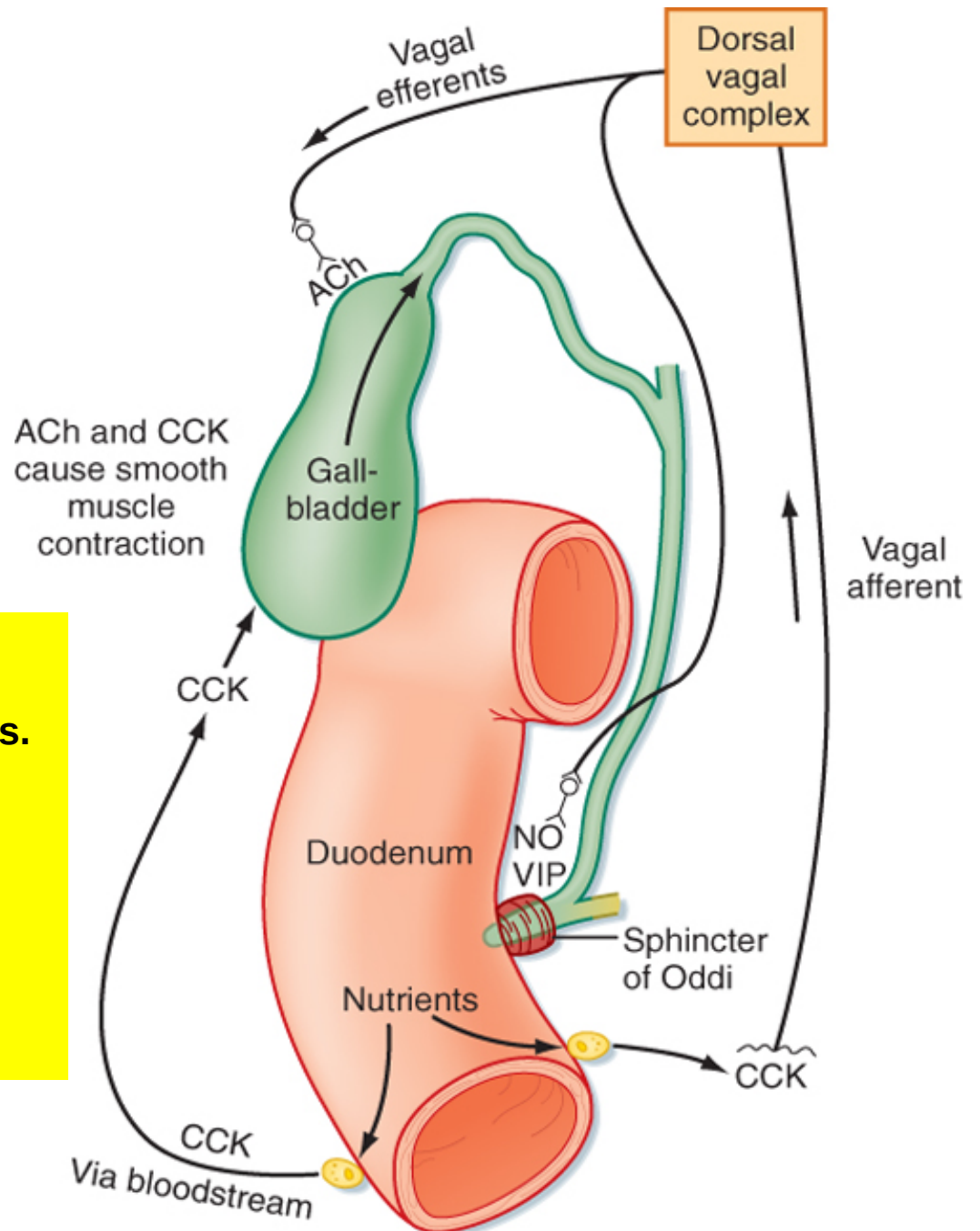
Transporte de ácidos biliares y otras sustancias en los conductos biliares



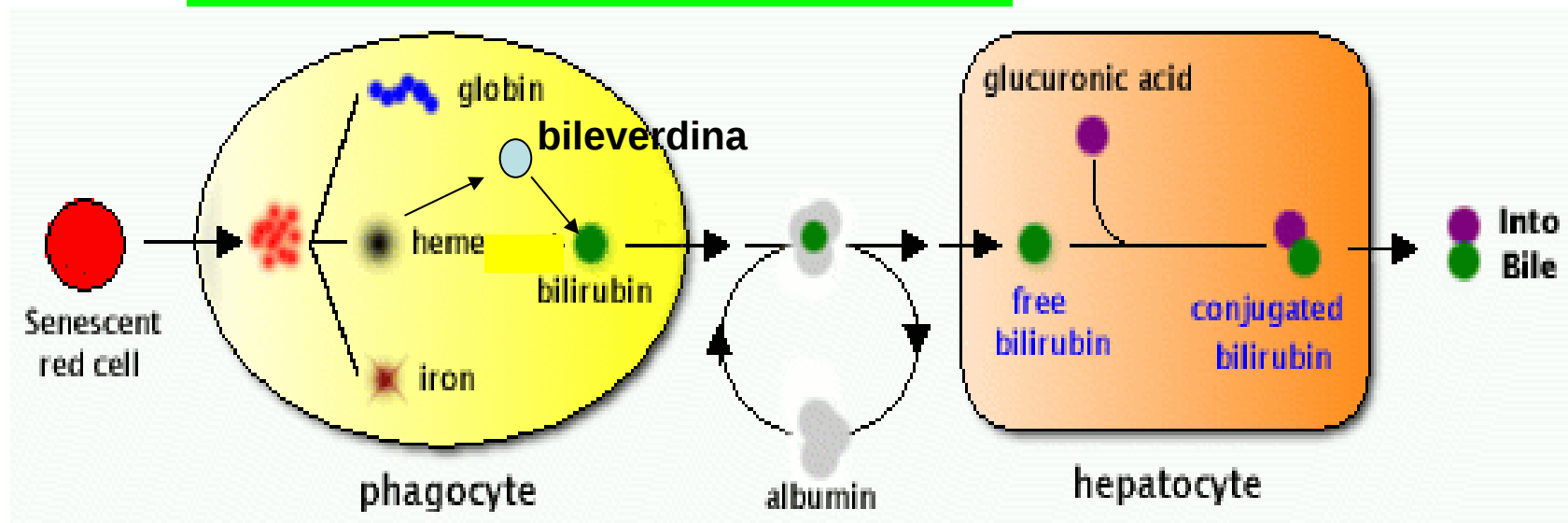
La formación de bilis (efecto **colerético**) está estimulada por las sales biliares que recirculan. Esto se denomina flujo de bilis dependiente de los ácidos biliares (50%). Los colangiocitos de los ductos y de la vesícula biliar modifican la composición biliar. Los ductos pueden secretar bicarbonato y agua. Esto se denomina flujo de bilis independiente de ác. biliares (50%). La secretina, glucagón y VIP estimulan la secreción de bicarbonato y agua ductal. Somatostatina tiene efecto opuesto.

Función de la vesícula biliar

La vesícula es un reservorio de bilis (no imprescindible) y concentra la bilis (reabsorbe sodio y agua) hasta 20 veces. Hay efecto **colagogo** (contracción de la vesícula) por CCK y gastrina. La Ach (vago) induce el mismo efecto. La relajación del esfínter mediada por el vago es por NO y VIP (relajación músculo liso)

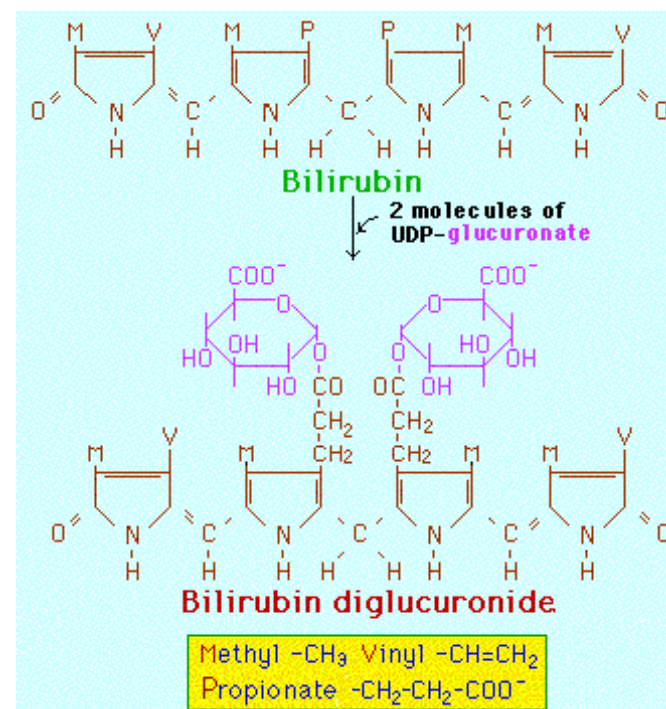


Formación, conjugación y secreción de la bilirrubina



La bilirrubina es un pigmento derivado de la degradación de eritrocitos por el sistema monocítico-macrofágico (grupo Hem).

Considerar: Bilirrubina no conjugada vs. bilirrubina conjugada.



Formación, conjugación y secreción de la bilirrubina

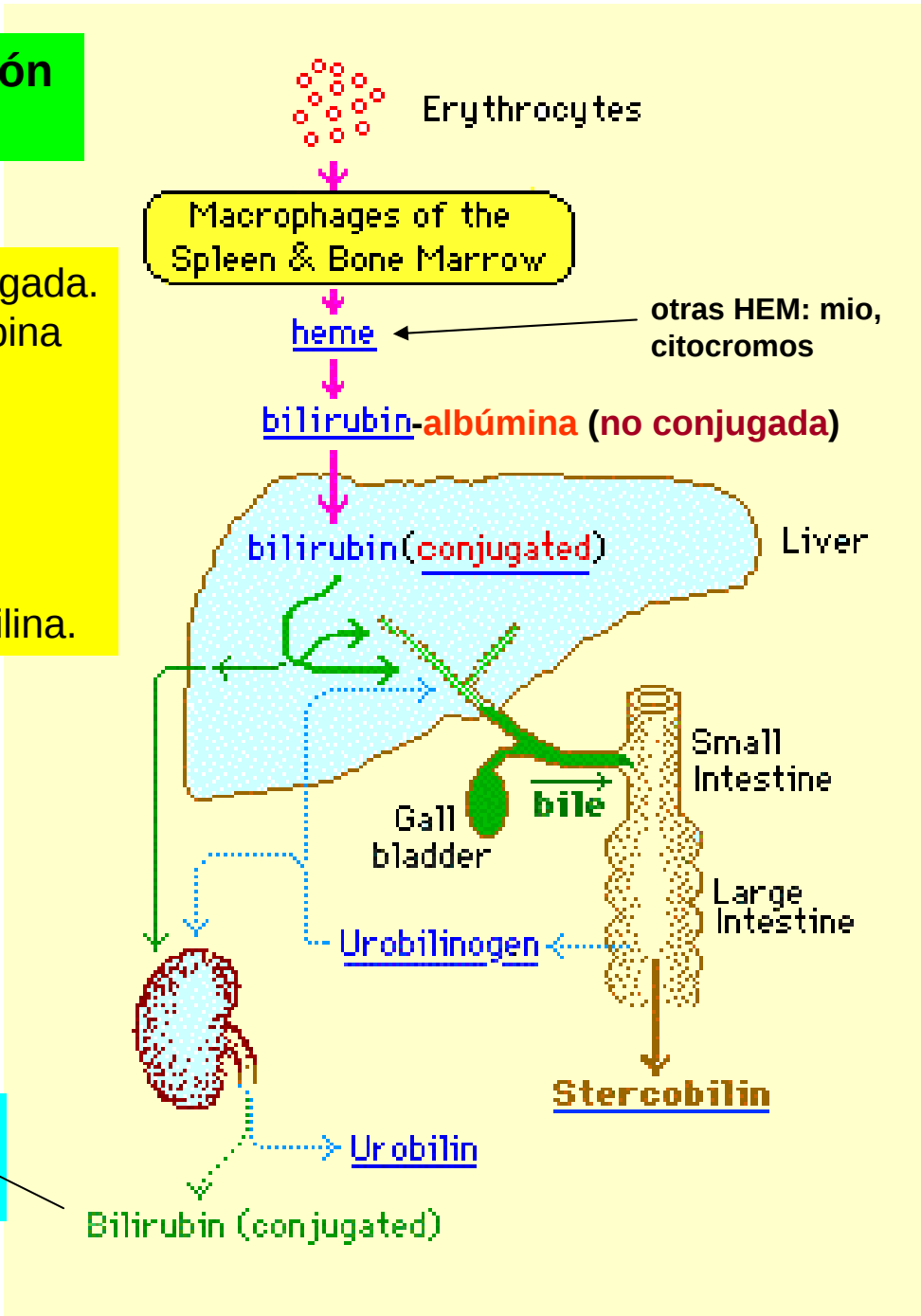
Bilirrubina no conjugada vs. bilirrubina conjugada.
Las bacterias del intestino reducen la bilirrubina a urobilinógeno que luego se oxida a estercobilina (excreción y color heces).

Orina: excreción de urobilinógeno y también bilirrubina conjugada.
La urobilinógeno se oxida en la orina a urobilina.

Orina: excreción de urobilinógeno y también bilirrubina conjugada.
La urobilinógeno se oxida en la orina a urobilina.

La urobilinógeno se oxida en la orina a urobilina.

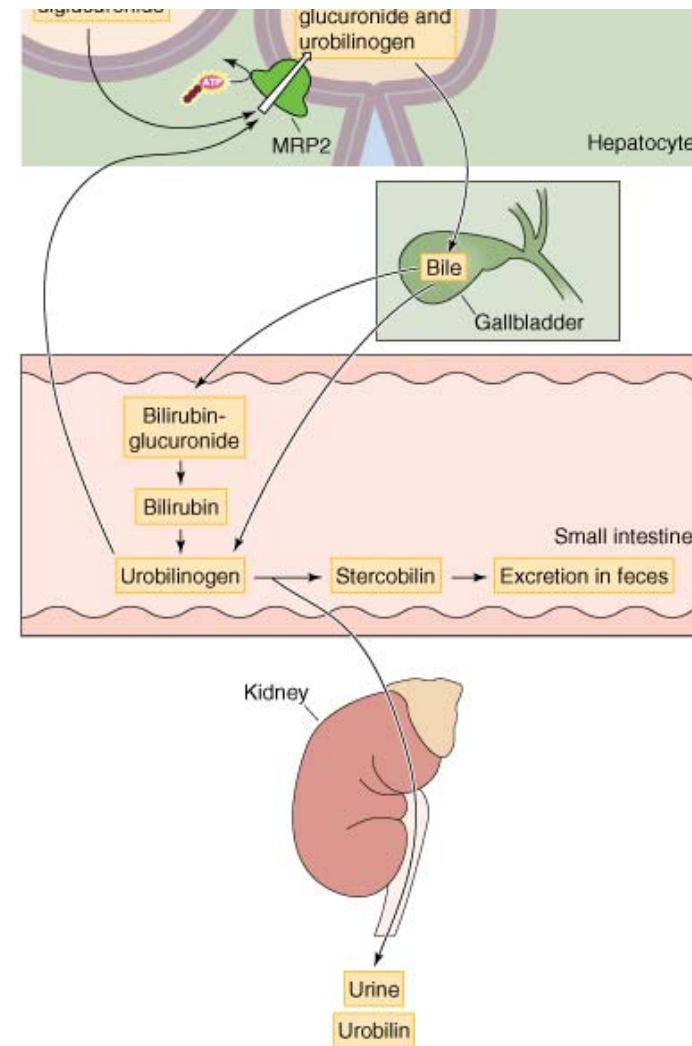
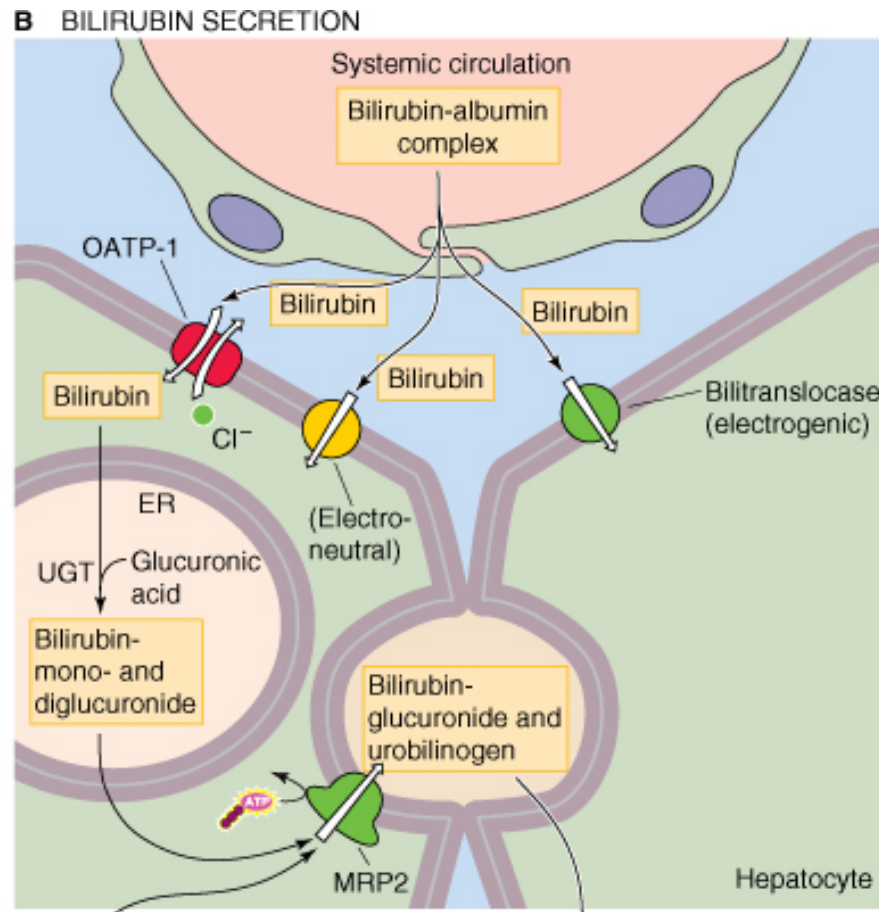
Perros Tmax tubular proximal bajo ++
Gatos Tmax alto: siempre patológico ↗



Formación, captación, conjugación y secreción de la bilirrubina

3 procesos hepáticos hacia el canalículo:

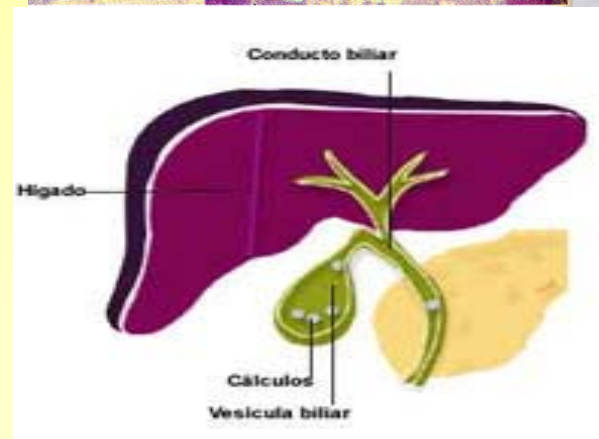
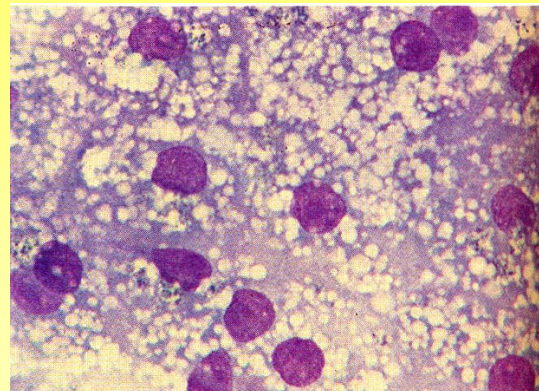
- Captación, conjugación y secreción de bilirrubina
- La secreción es el proceso limitante



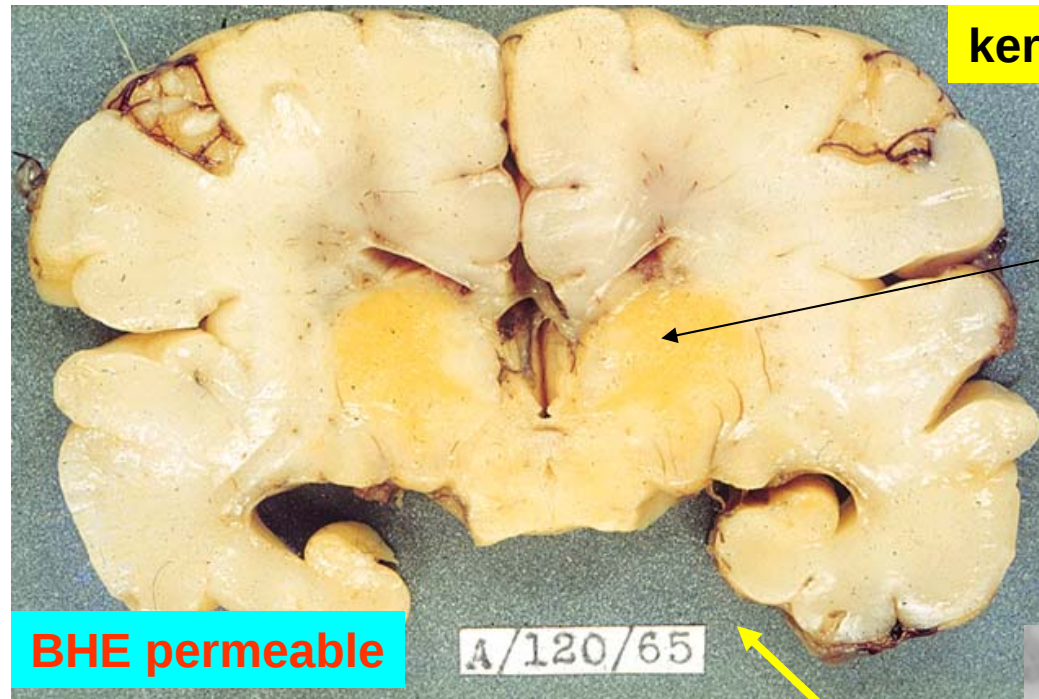
Ictericia

Consecuencias de la alteración en la secreción de bilirrubina:
ictericia, índice ictérico aumentado, orina amarillo c/naranja-verde-café, heces acólicas (blancas).

Ictericia: coloración amarilla de las mucosas, esclerótica y piel derivada de concentraciones séricas de bilirrubina $> 2.5 \text{ mg/dL}$ ($N = < 1$)



Consecuencia de la hiperbilirrubinemia



kernicterus

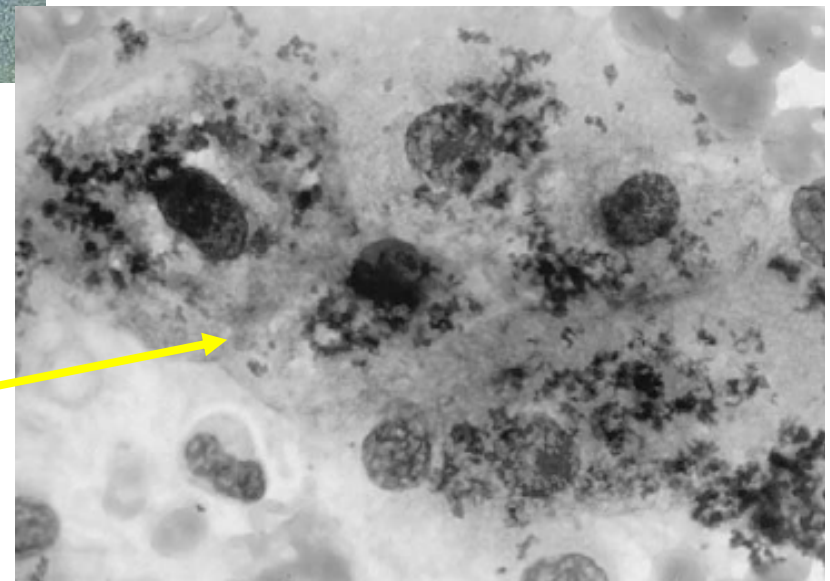
bilirrubina no conjugada

BHE permeable

hepatocitos

- Kernicterus: a veces en cachorros y gatitos
- Nefrosis tubular por pigmentos
- Daño oxidativo mitocondrial, alteración de citocromos y otras enzimas

también prurito en humanos



Funciones endocrinas e inmunológicas

Immunologic Functions

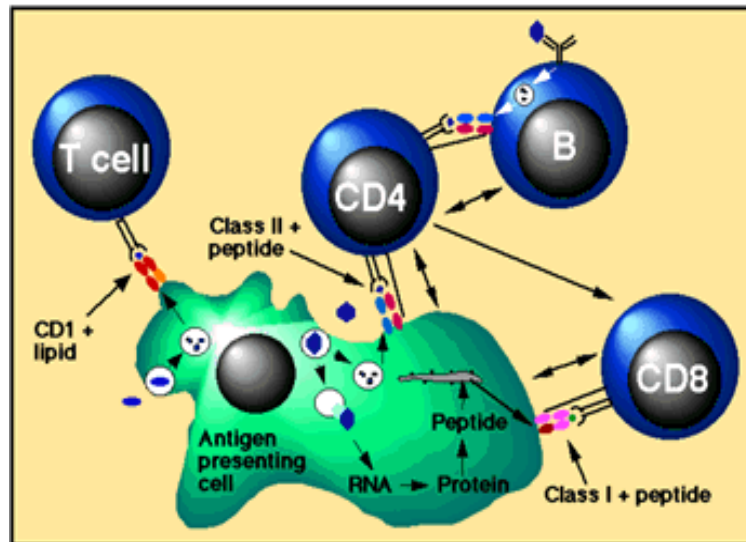
Kupffer cell: population, function; phagocytic protection;
gut bacteria, toxins, particulate debris

Complement metabolism

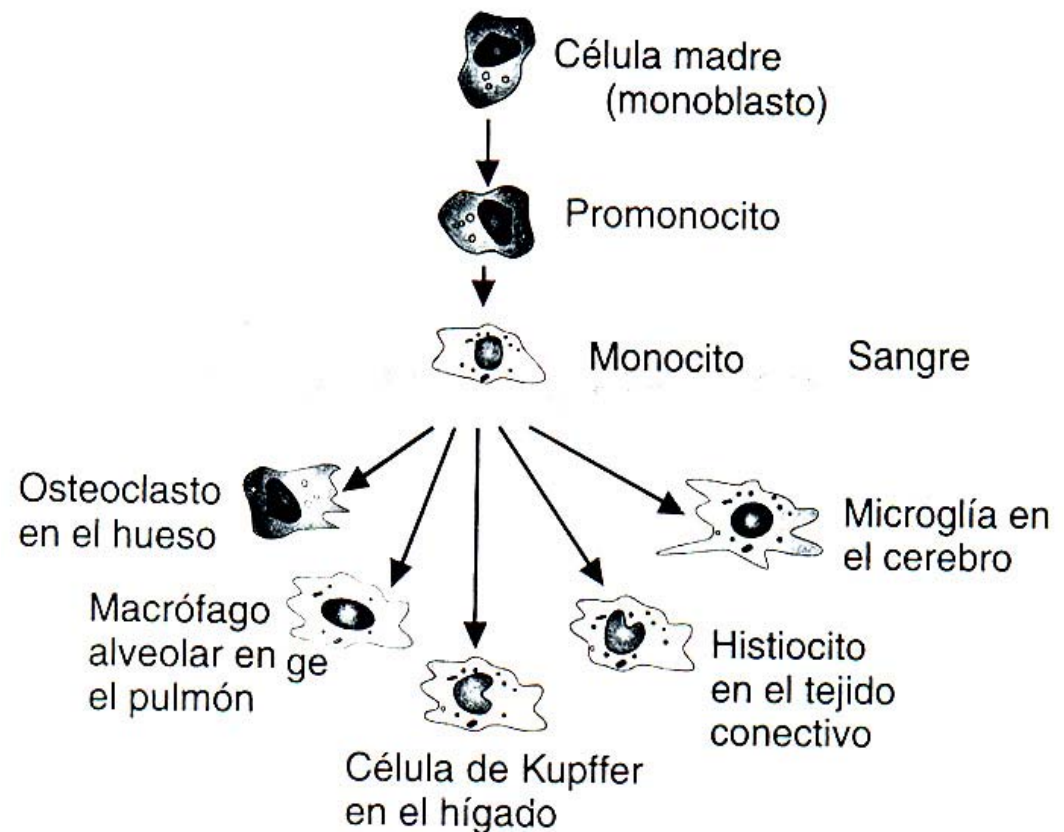
Interleukin production

Immunomodulation (metabolic products)

Antigen Processing and Presentation



Dr. Juan Francisco González R.



FIN