



FISIOLOGÍA HEPÁTICA

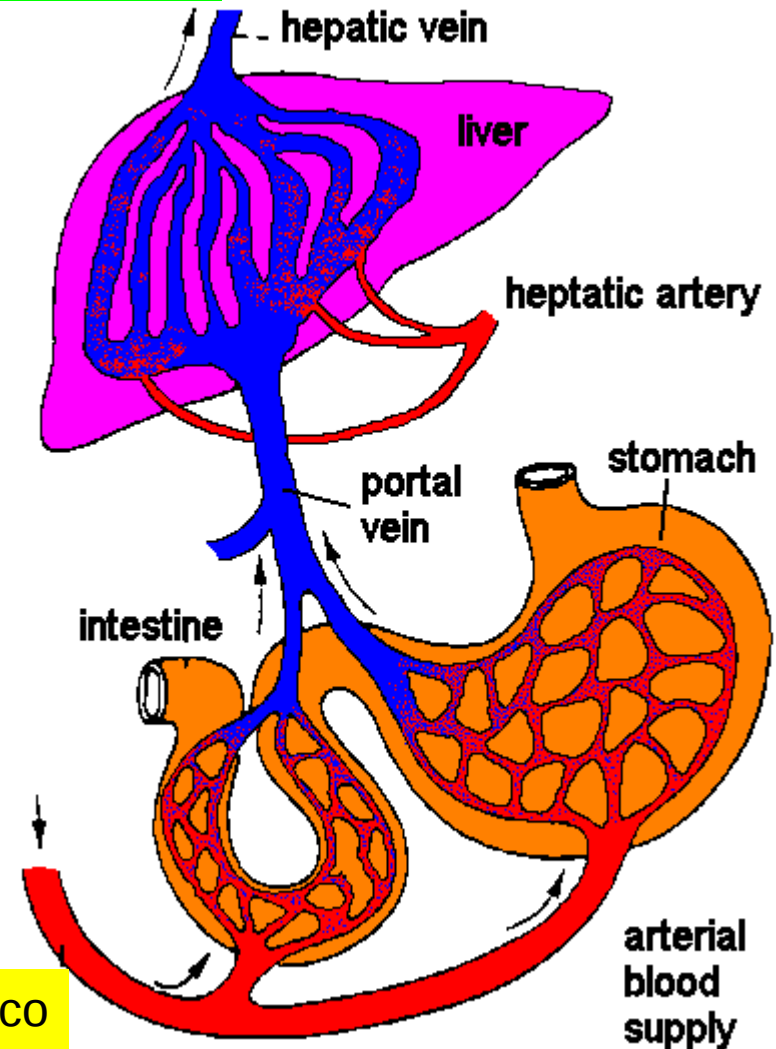
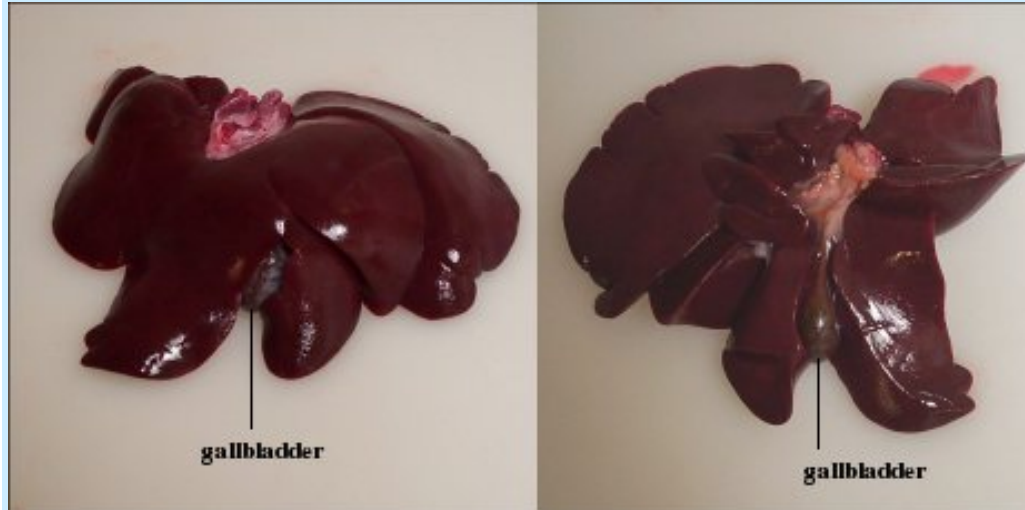
- Aspectos sobre anatomía funcional
- Vías biliares
- Lobulillo y acino hepático
- Regeneración hepática
- Participa en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas, lípidos y vitaminas.
- Metabolismo de hormonas endógenas.
- Almacenamiento de cobre y hierro.
- Funciones de detoxificación de medicamentos, compuestos tóxicos y amoníaco (ciclo urea).
- Funciones de excreción de metabolitos, moléculas lipofílicas, pigmentos biliares y metales pesados.
- Funciones digestivas (bilis).
- Funciones inmunológicas (macrófagos y linfocitos).



Dr. Juan Francisco González R.
Profesor de Fisiología y Medicina Intensiva
Facultad de Medicina Veterinaria
Universidad de Chile

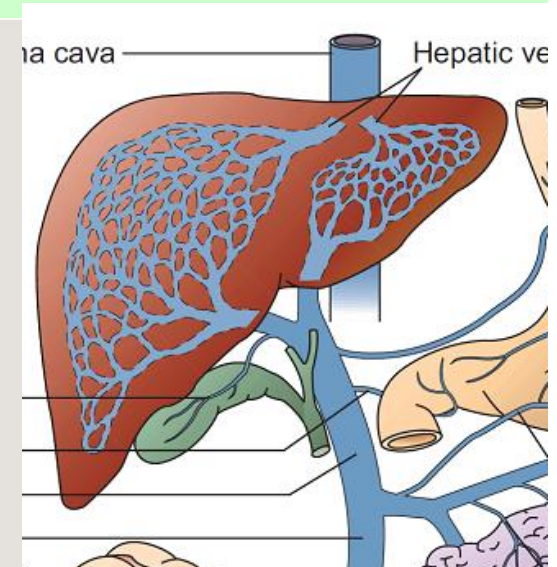
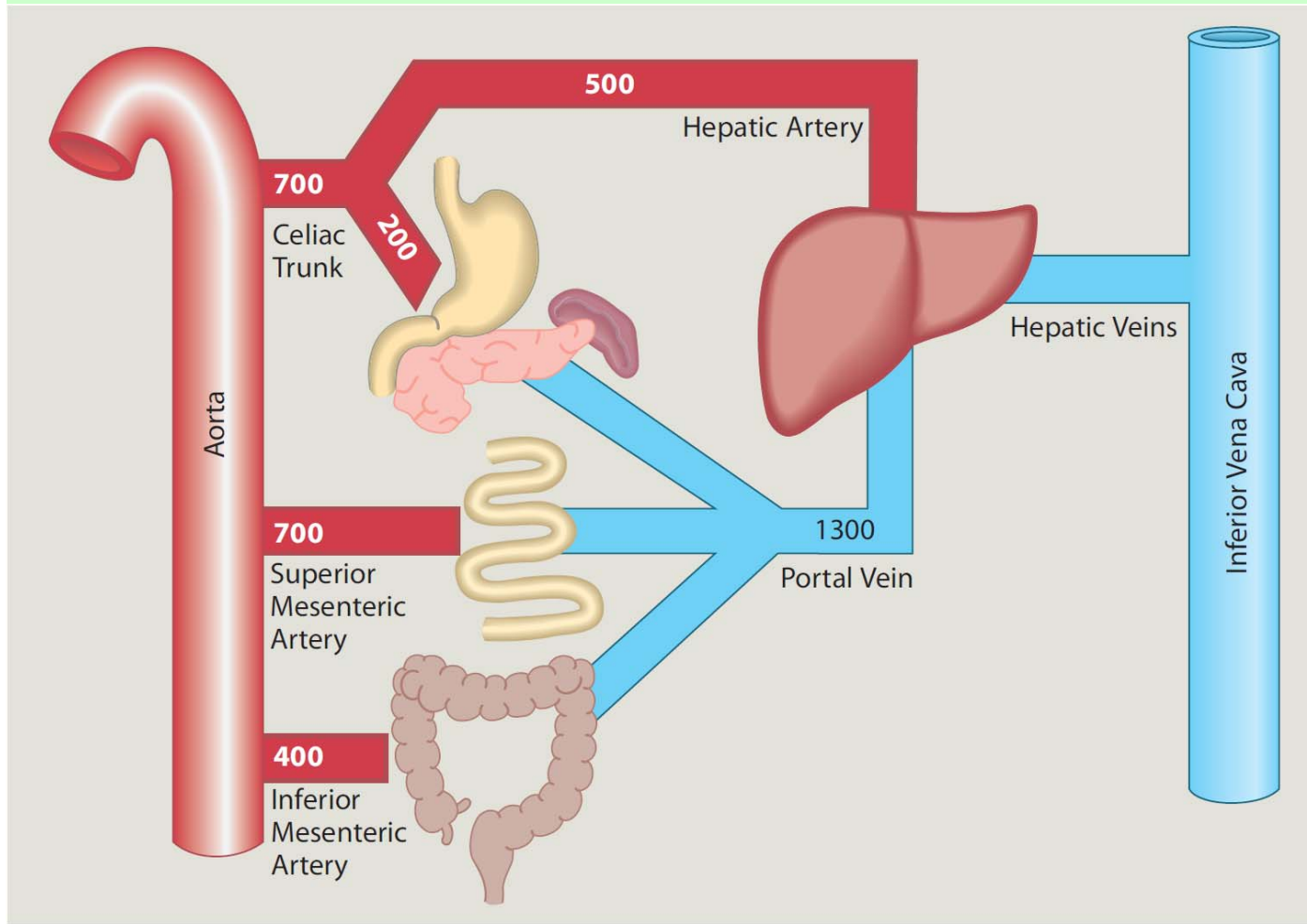
Anatomía funcional vascular

(cápsula de Glisson)



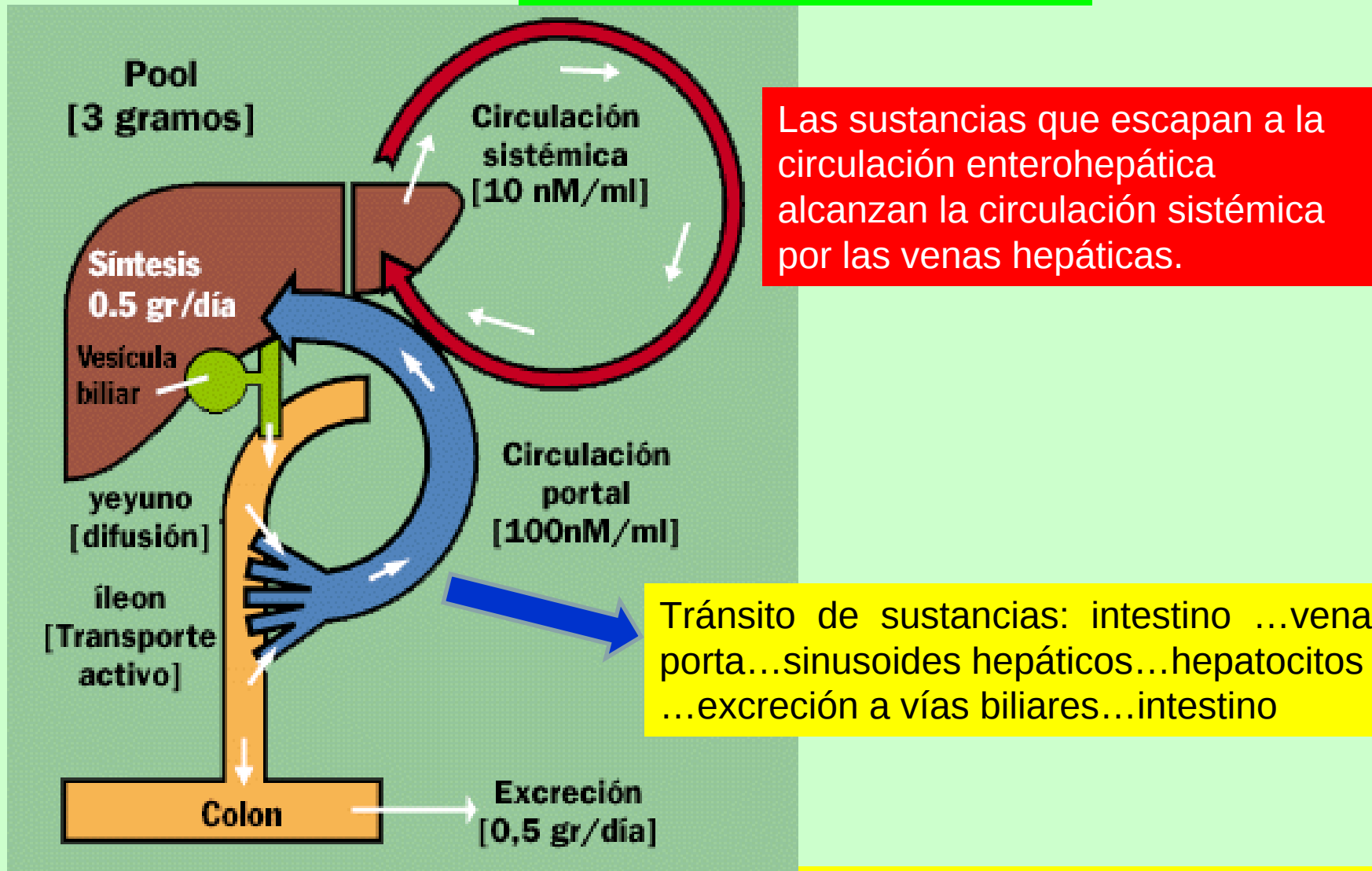
- v. porta + a. hepática = 20 a 30% del gasto cardiaco
- Sinusoides: baja resistencia vascular
- Flujo hepático = 70% v. porta y 30% a. hepática (nutrición)

Anatomía funcional vascular



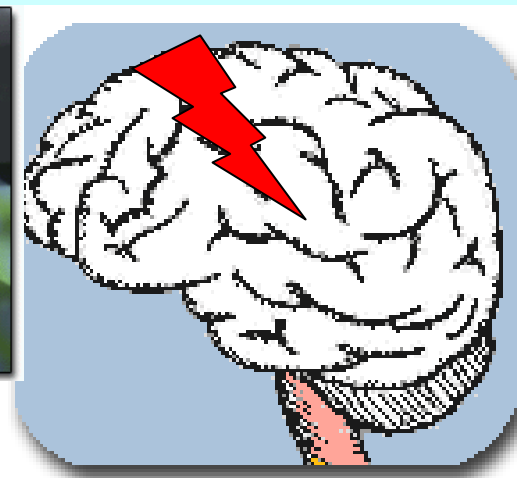
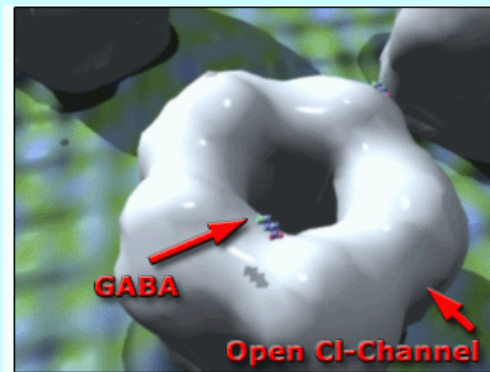
- Órgano parenquimatoso más grande (3.4% BW)
- Vena porta: estómago, bazo, páncreas, intestino delgado y grueso
- a. hepática = rama a. celiaca
- Venas hepáticas desembocan en cava caudal

Circulación enterohepática



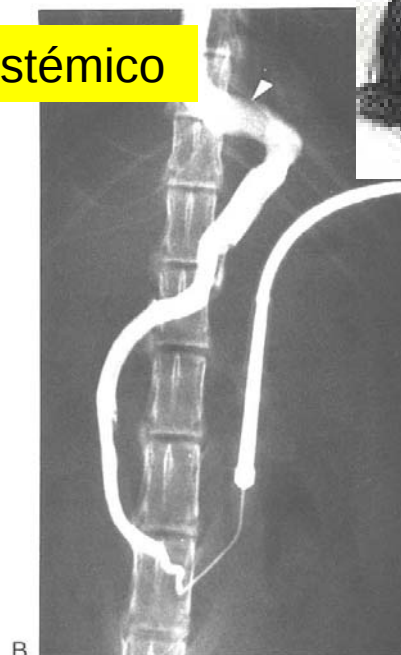
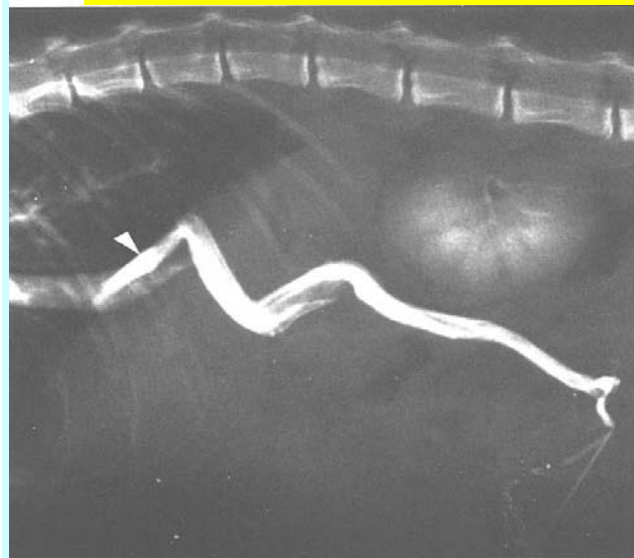
Circulación o circuito enterohepático: de bacterias, toxinas, ácidos biliares, pigmentos biliares, fármacos, hormonas, ácidos grasos de cadena corta, aác (aromáticos), glucosa, amoniaco...etc

Alteraciones congénitas vasculares hepáticas



Encefalopatía hepática

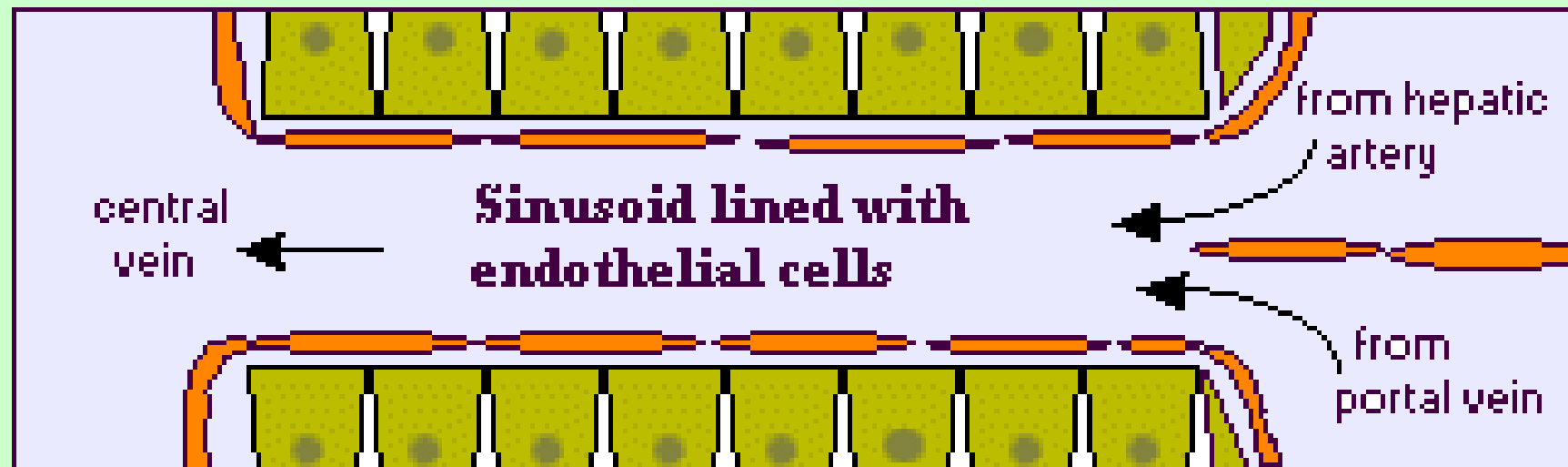
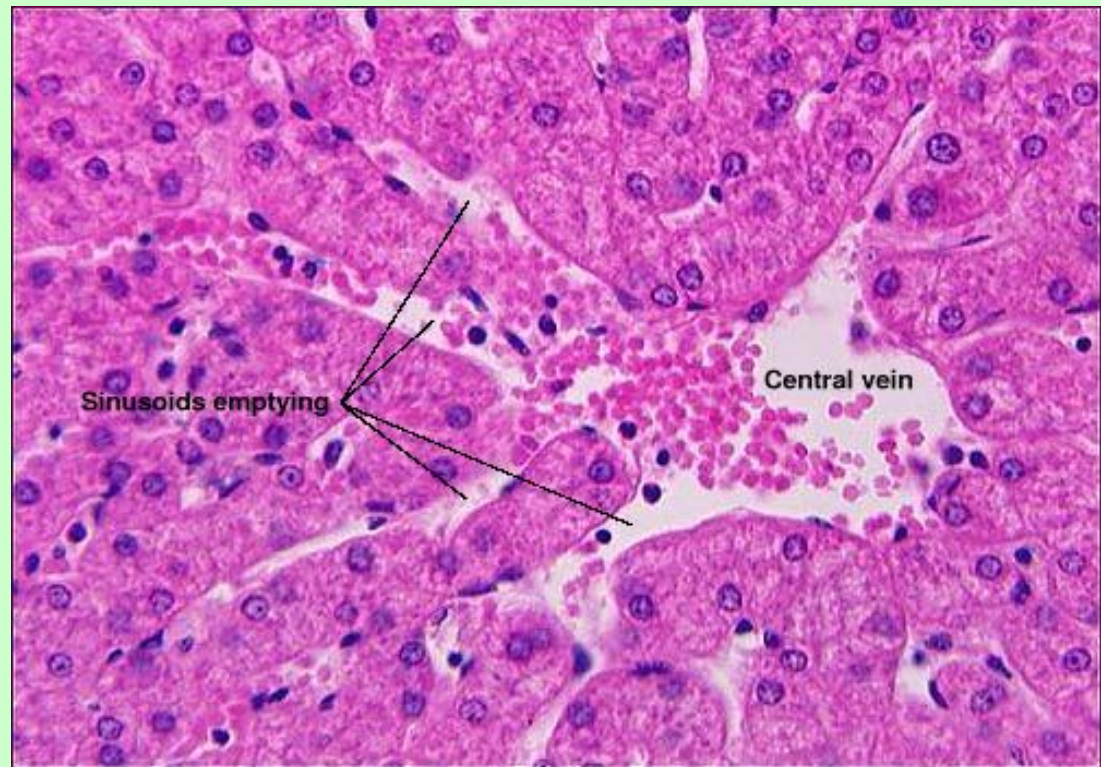
Shunt portocava o portosistémico



Dr. Juan Francisco González R.

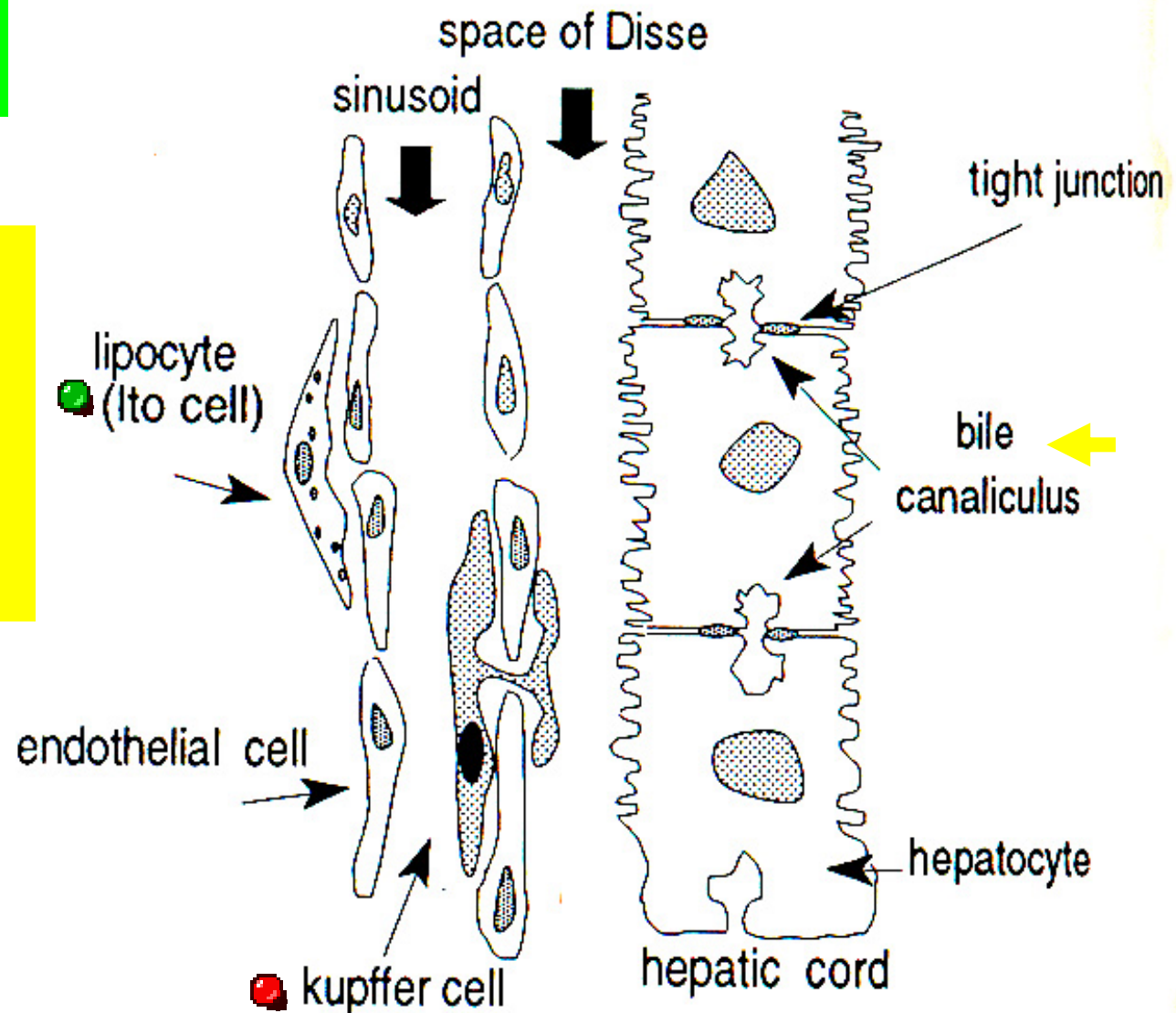
Sinusoides hepáticos

Los sinusoides reciben sangre desde arteria hepática y vena porta...desembocan en venas centrales de los miles de lobulillos hepáticos.

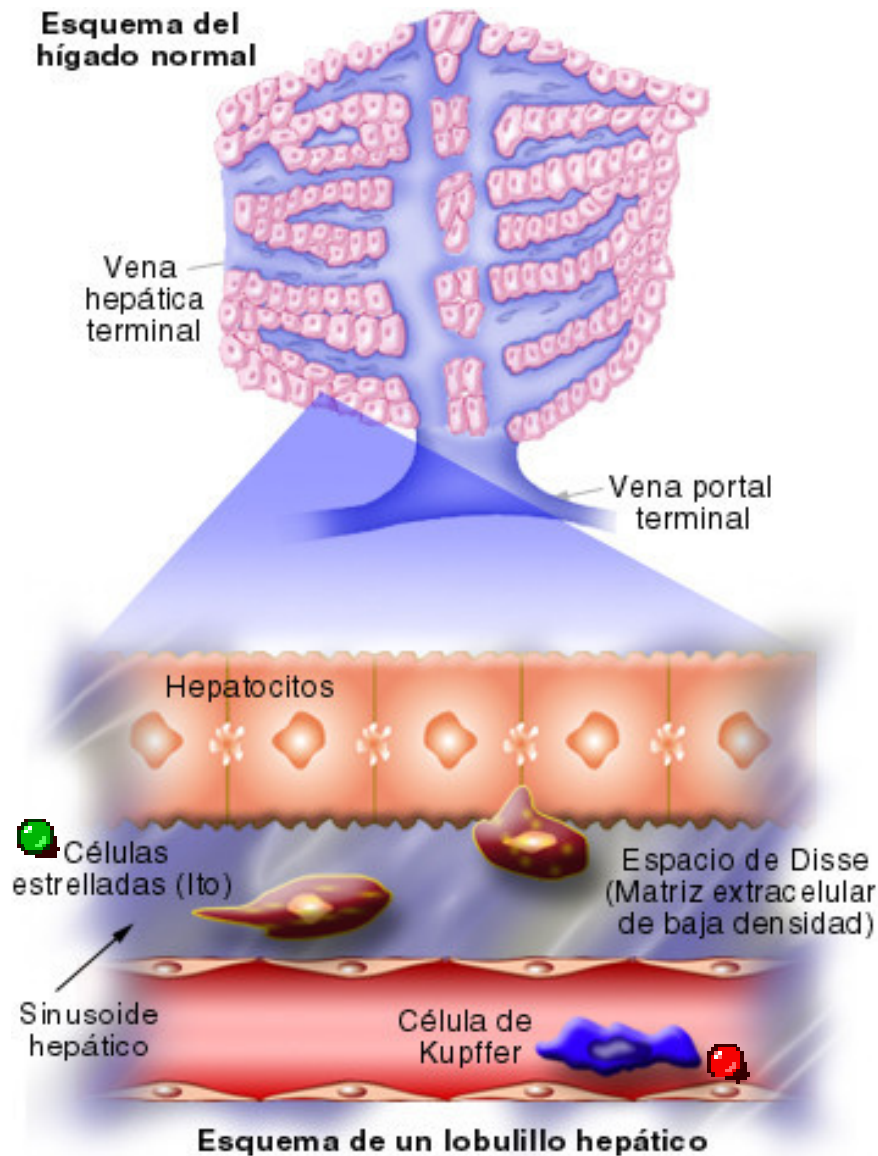


**Sinusoides,
espacio de Disse,
cél. de Kupffer. y
cél. estrelladas o de Ito**

Se muestra el
esquema de un
lobulillo hepático,
y un detalle del aspecto
microscópico de un sinusoide,
con células endoteliales
separadas por amplios
espacios (fenestrados).

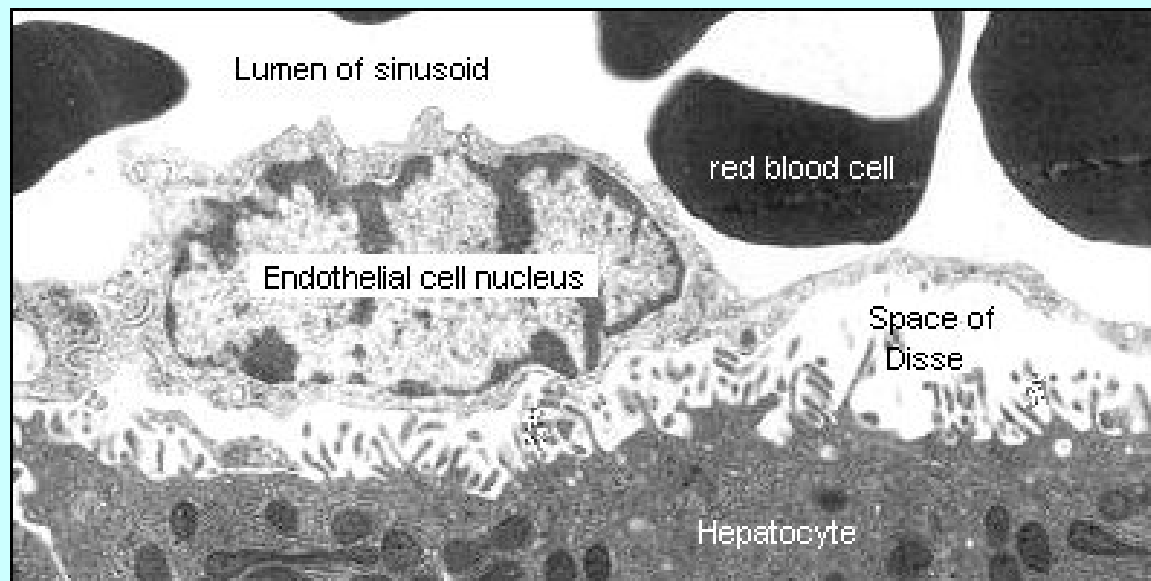
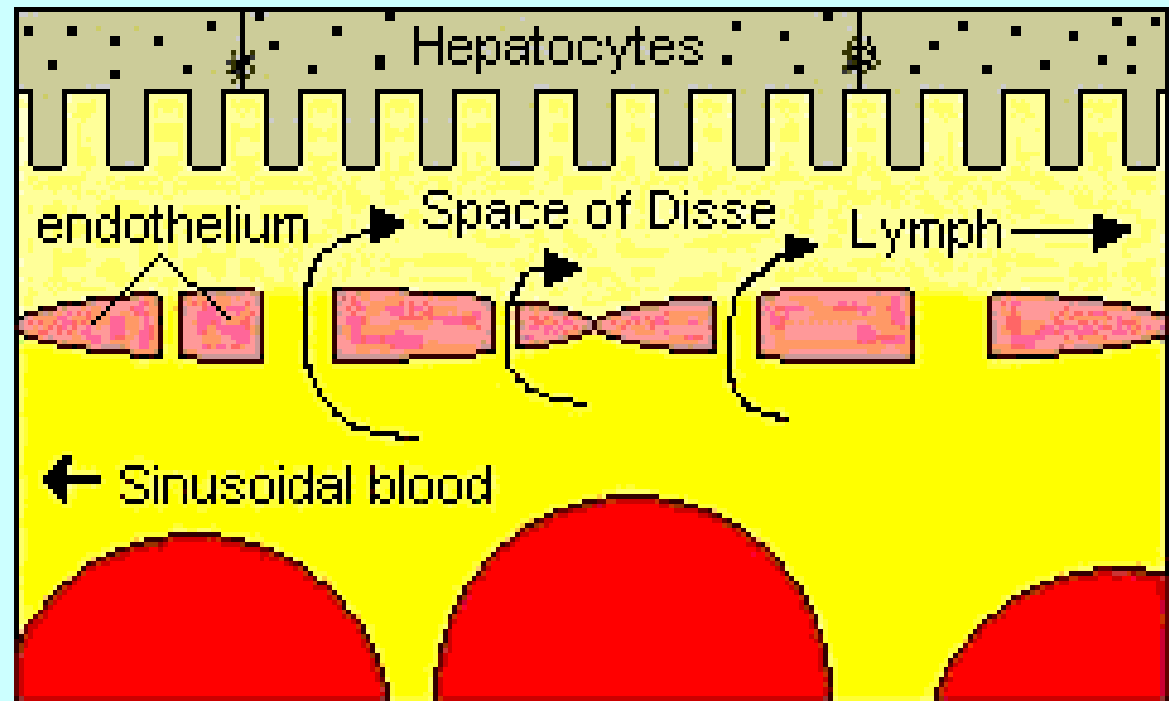


**Sinusoides,
espacio de Disse,
cél. de Kupffer. y
cél. estrelladas o de Ito**

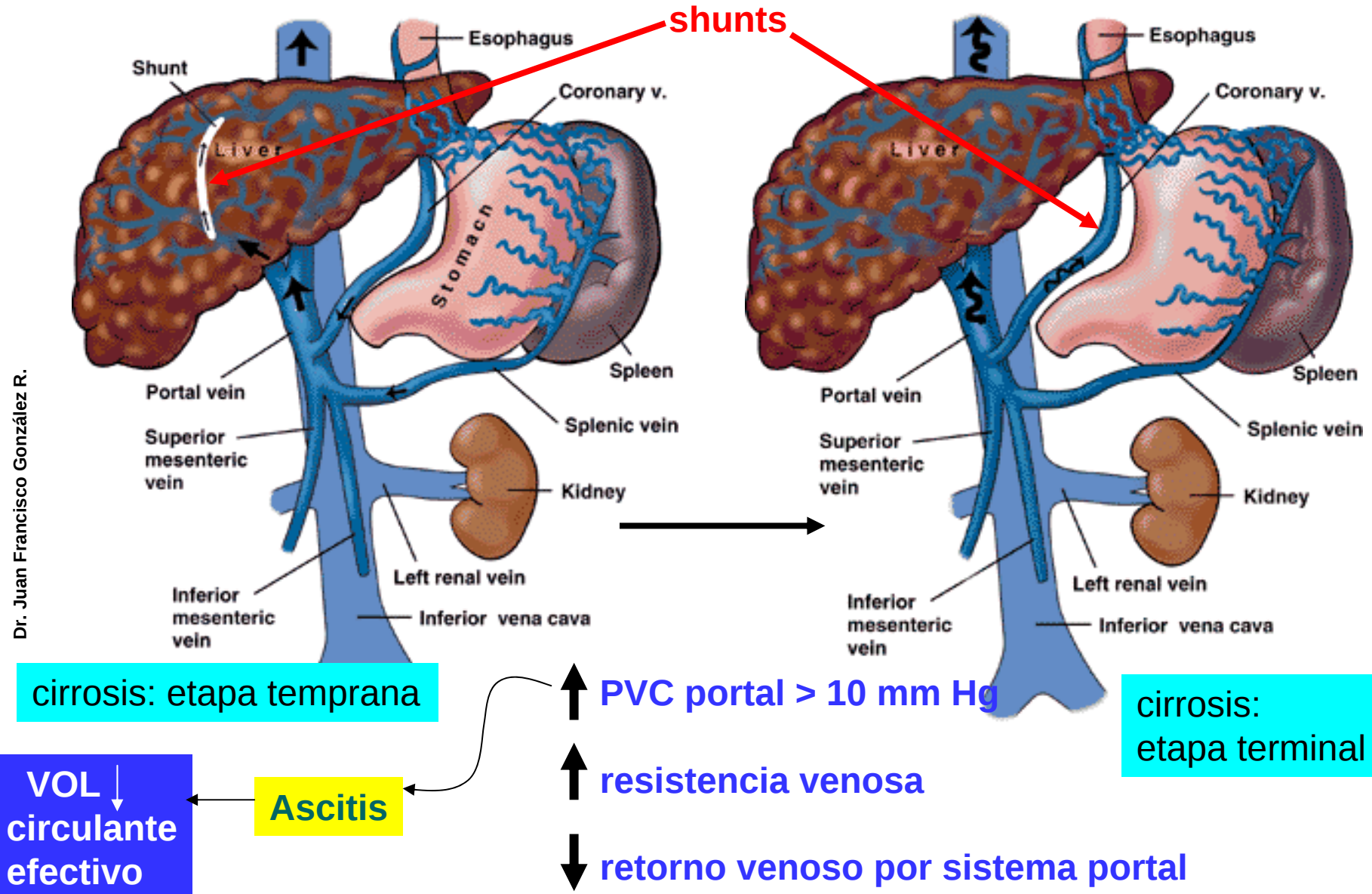


Las células estrelladas cumplen funciones de almacenamiento en especial de retinoides (80% vit. A), síntesis de MEC y se contraen. Los macrófagos pueden encontrarse intra o extravasculares. La matriz extracelular del espacio de Disse es poco densa.

Sinusoides hepáticos: fenestrados



Presión venosa portal e hipertensión portal

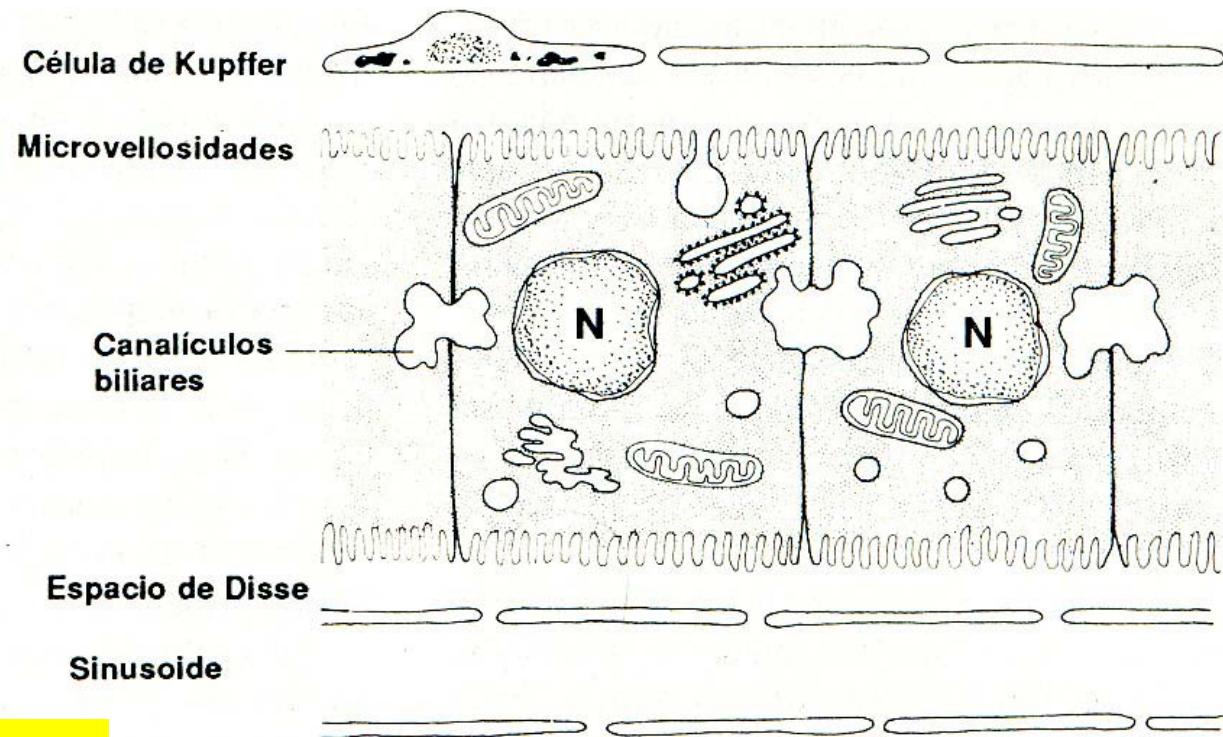


Cirrosis (fibrosis): hipertensión portal-ascitis-hipervolemia

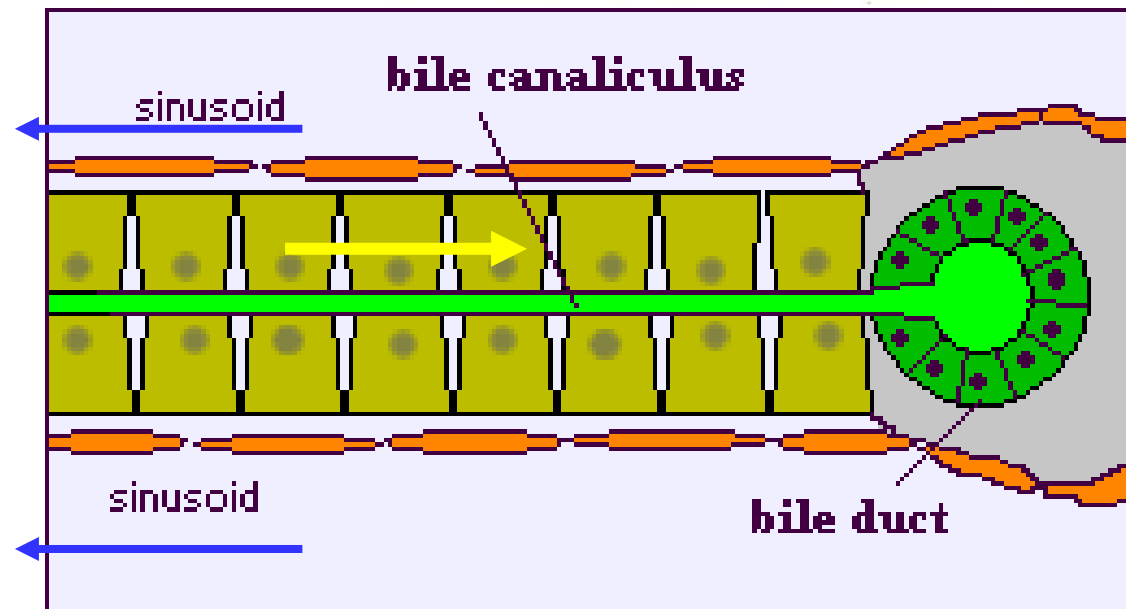


Ascitis

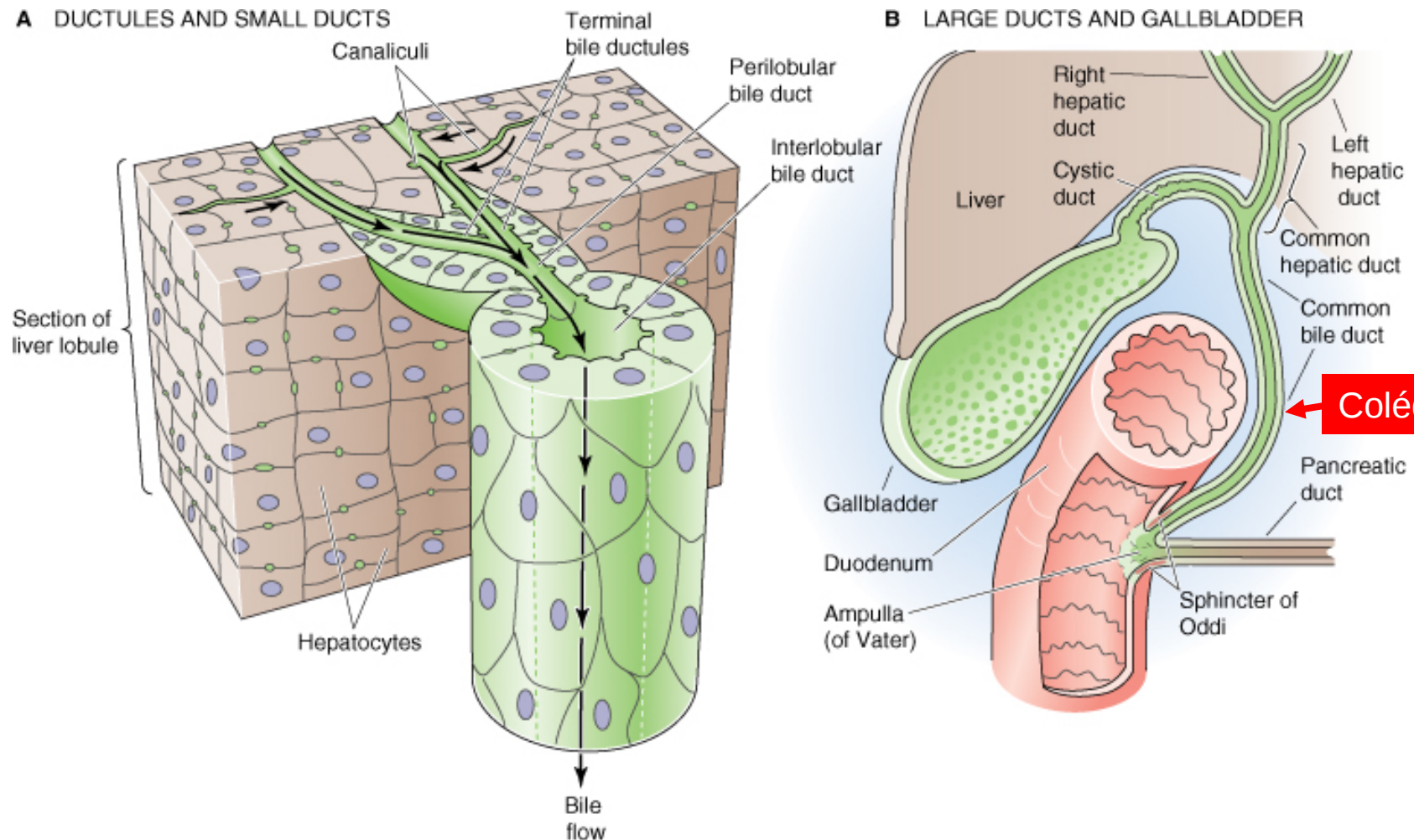
Anatomía biliar: canalículos , conductillos y conductos



Las canalículos están formado por la membrana apical de los hepatocitos. Contienen varios trasportadores (simporte/antiportes) de sales y pigmentos.

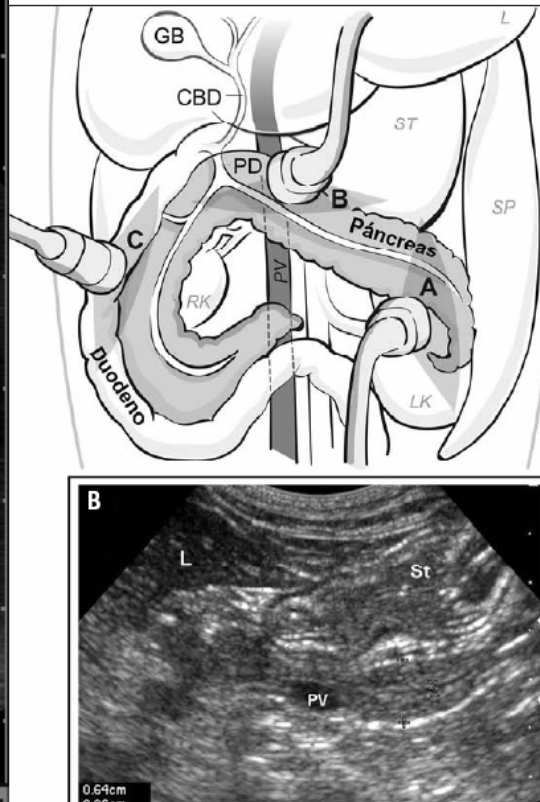


Anatomía biliar: canalículos, conductillos y conductos



Las células de los conductillos biliares (colangiocitos) tienen funciones de secreción y excreción de NaCl, bicarbonato, agua, etc., desde y hacia la bilis. Los conductos son sólo vías de transporte de bilis excretada pero producen mucus (autoprotección) y tiene efecto antibacteriano.

Anatomía biliar: conducto biliar común vs. conducto pancreático



Causes of gallstones:

1. Too much absorption of water from bile
2. Too much absorption of bile acids from bile
3. Too much cholesterol in bile
4. Inflammation of epithelium

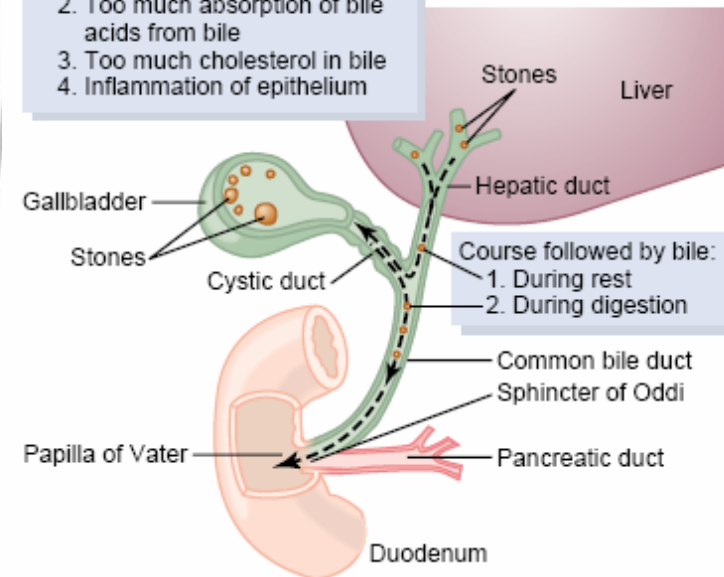


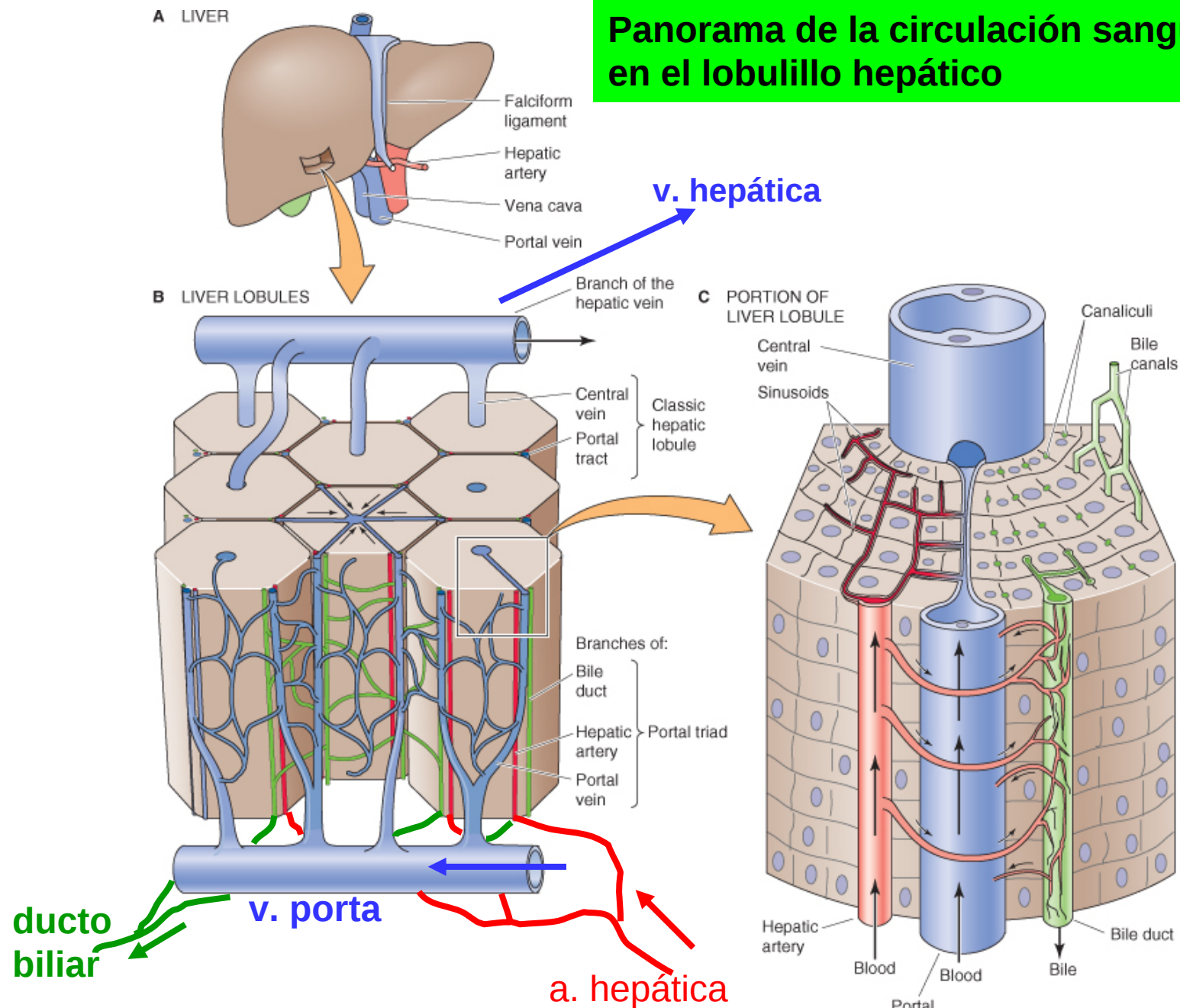
Figure 64-12

Formation of gallstones.

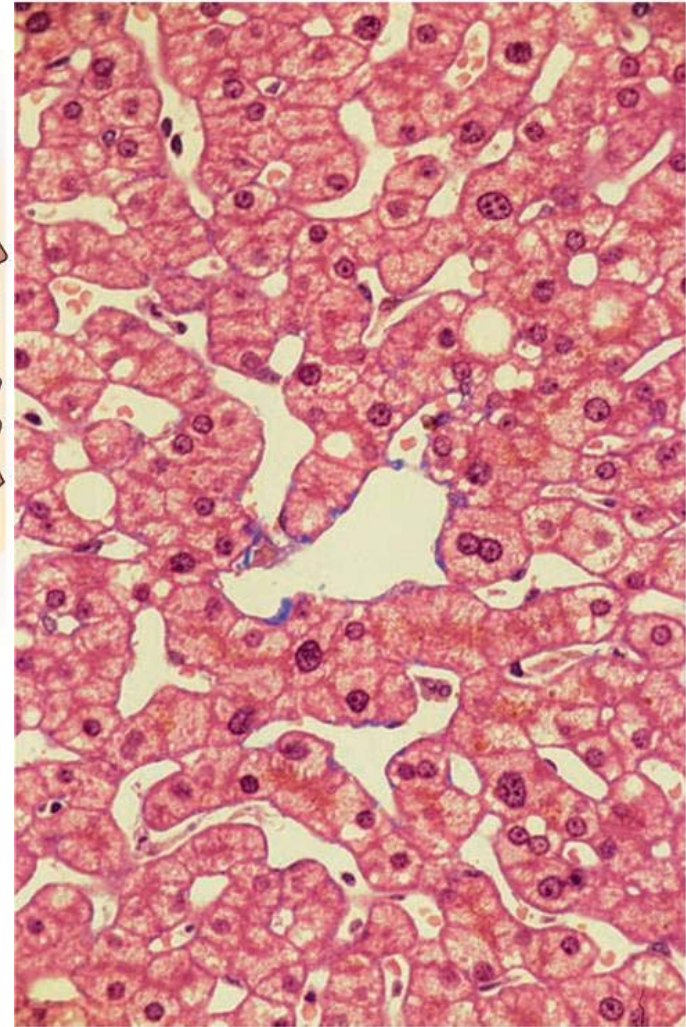
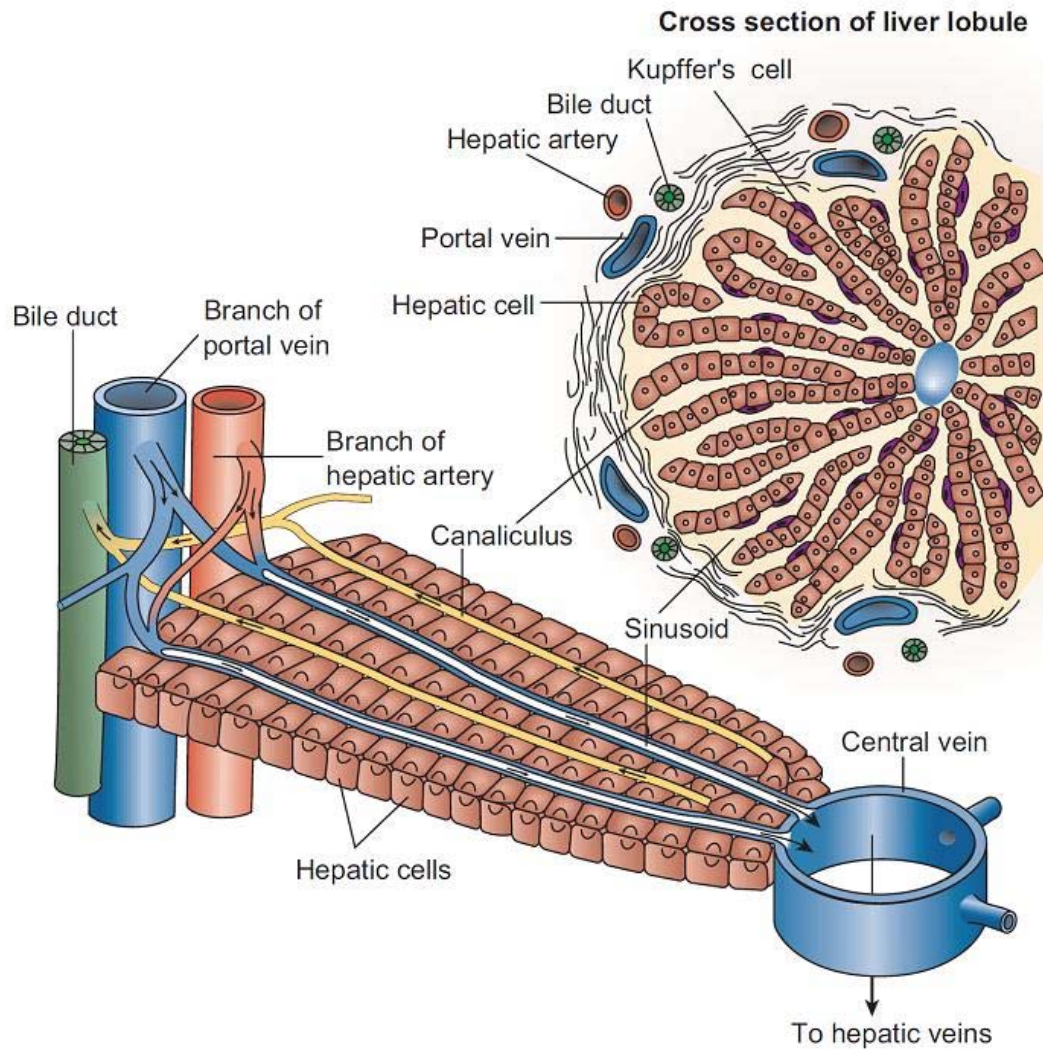
Perro: colédoco y conducto pancreático principal (es de menor diámetro y puede estar ausente) desembocan en un orificio y papila duodenal mayor (esfínter de Oddi). El conducto pancreático accesorio es de mayor diámetro y desemboca en papila duodenal menor.

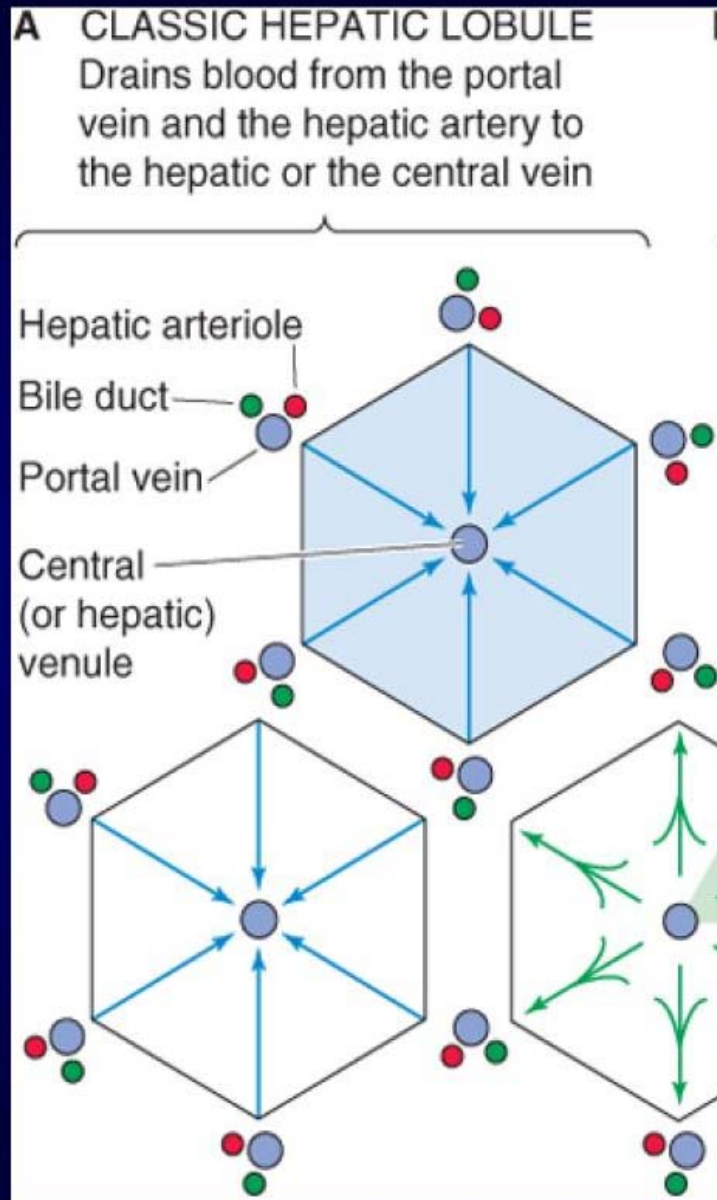
Gato: colédoco y conducto pancreático principal (es de mayor diámetro) desembocan en un orificio y papila duodenal mayor (Oddi). El conducto pancreático accesorio es de menor diámetro (puede estar ausente) y desemboca en papila duodenal menor.

Panorama de la circulación sanguínea y biliar en el lobulillo hepático



LOBULILLO HEPATICO: ORGANIZACION

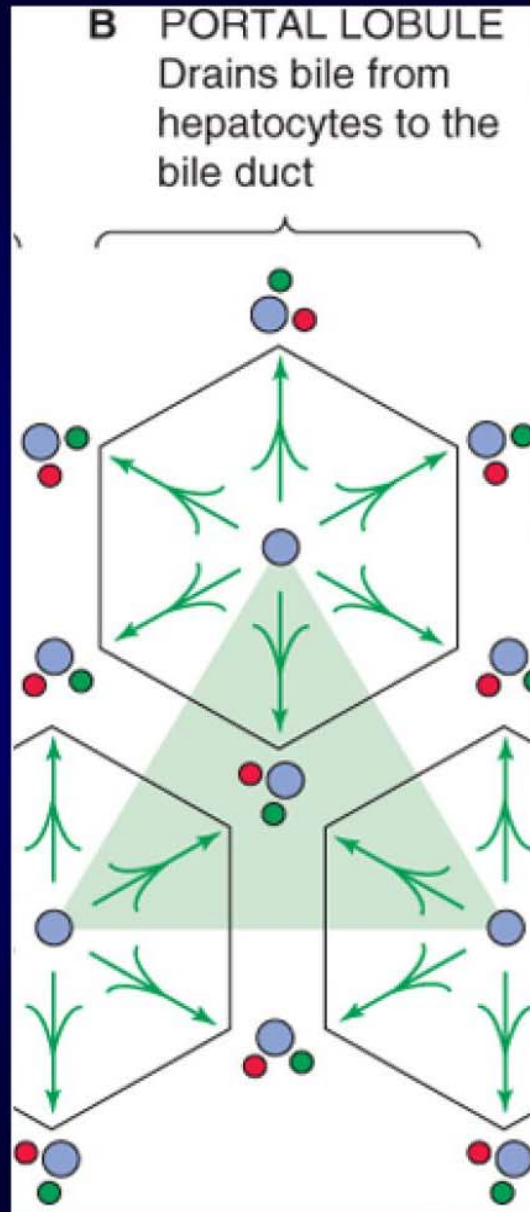




Lobulillo Hepático o Lobulillo Clásico

Unidad anatómica del hígado, definido por septos finos y por las triadas. En su centro se ubica la vena central.

Unidad histológica



Lobulillo Portal

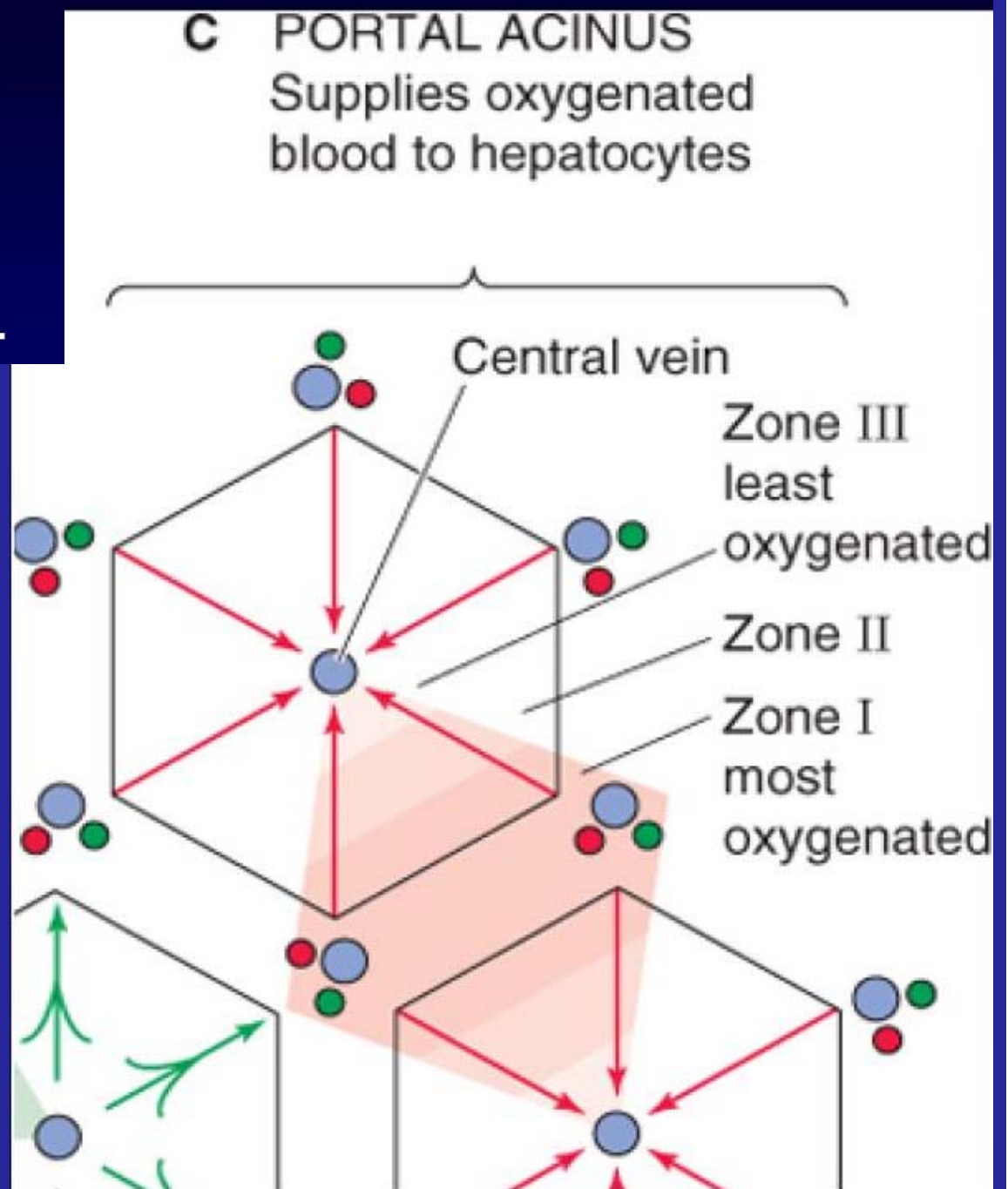
En el centro se
ubica la vía biliar

Unidad histológica

Acino Hepático o acino portal

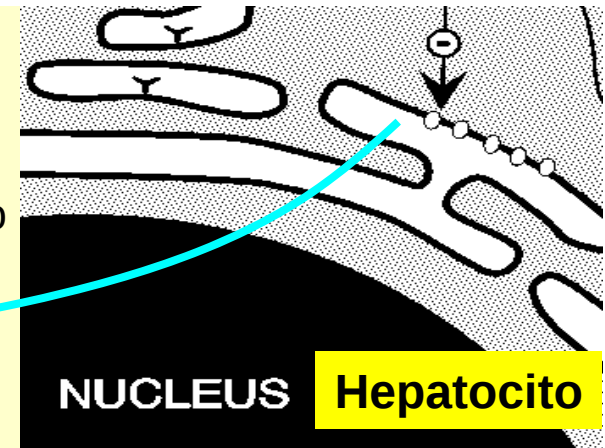
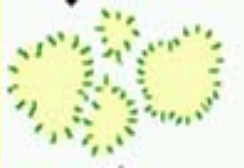
- Unidad funcional del hígado. Alrededor del sistema vascular aferente.

Unidad funcional



ACINO HEPÁTICO

Sistema microsomal hepático (tb otros tejidos): enzimas localizadas en la membrana lipofílica del retículo endoplásmico liso (REL). Luego de centrifugación se disponen en microsomas derivados del REL (vesículas).

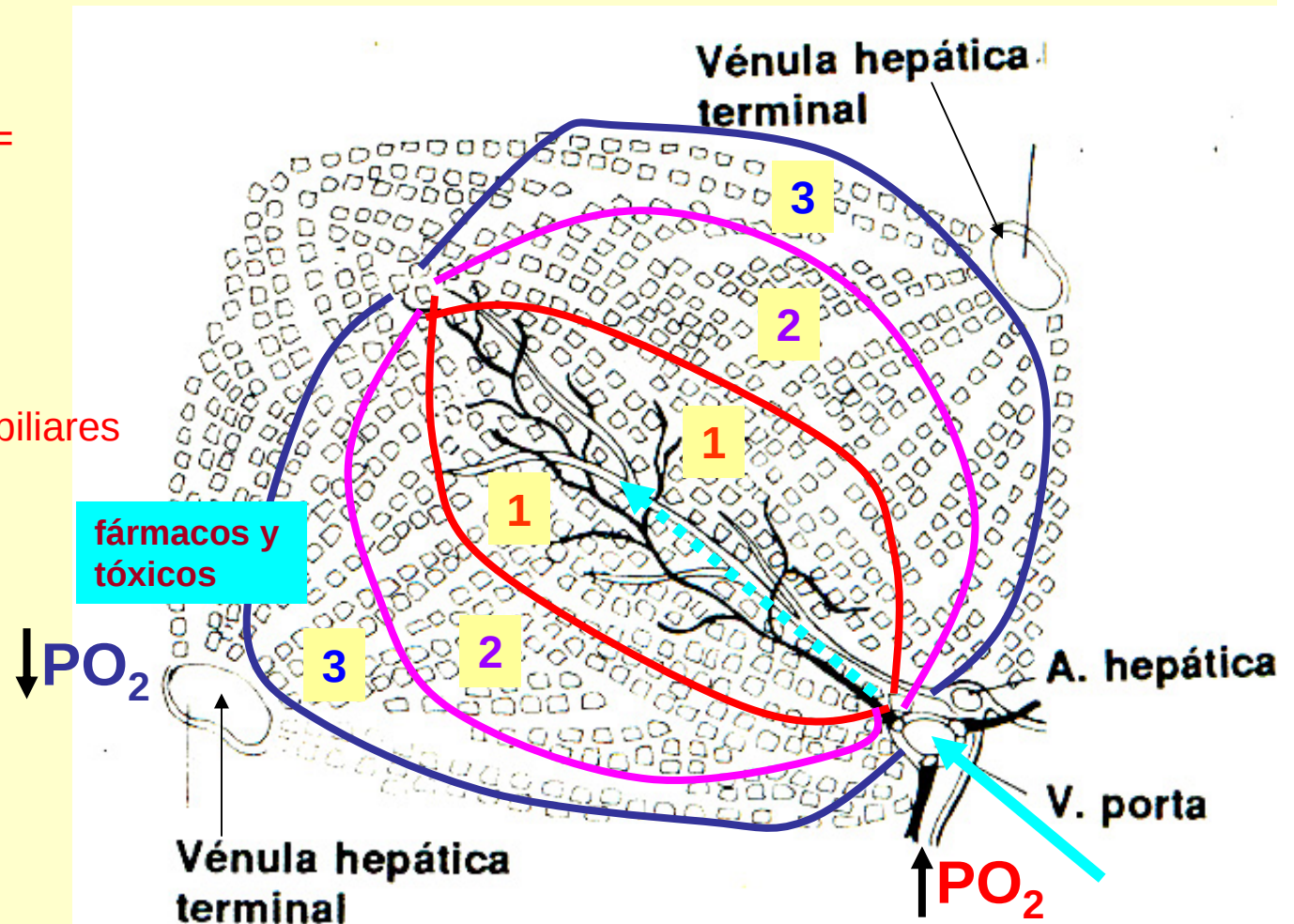


zona 1 de Rappaport (hepatocitos periportales)=

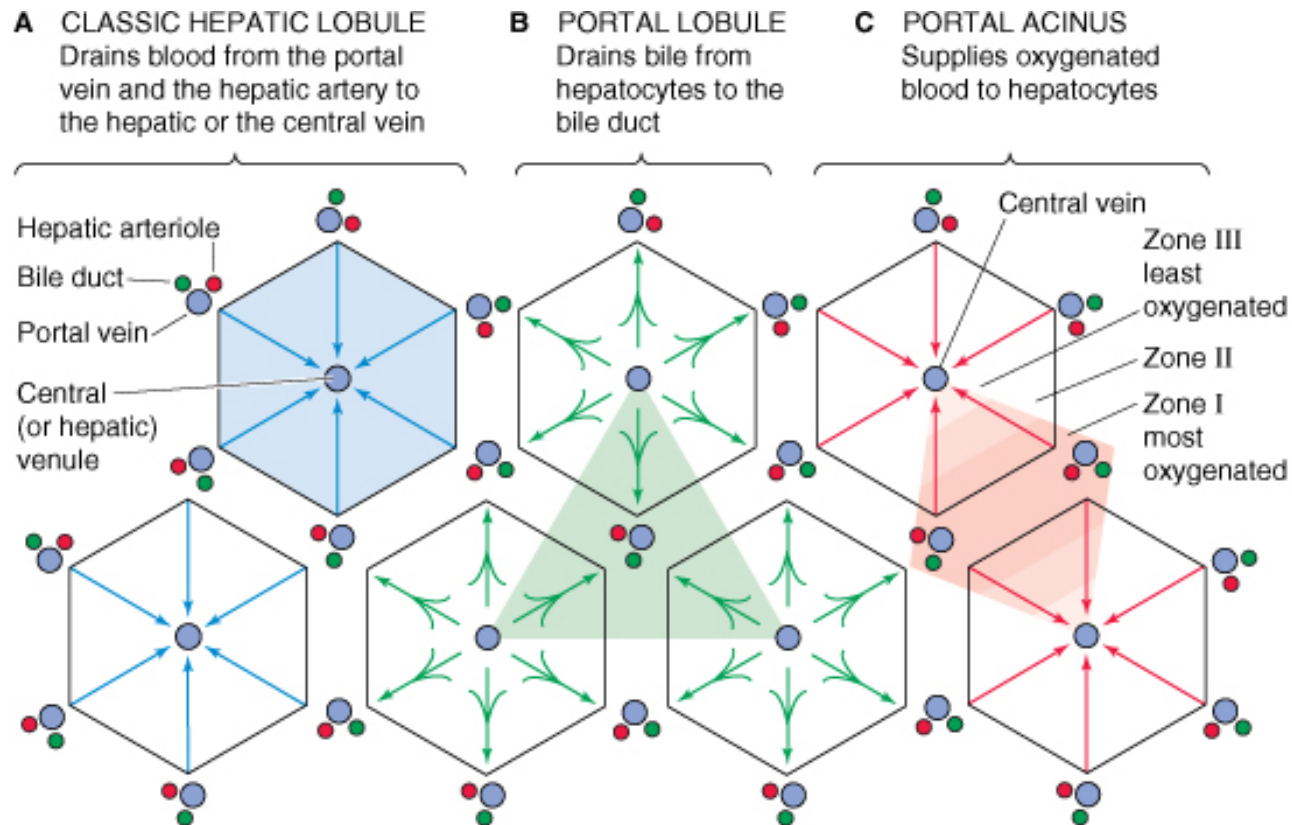
- alto metabolismo oxidativo
- β -oxidación
- ureagénesis
- desaminación aác
- gluconeogénesis
- síntesis de colesterol y ác. biliares

zona 3 o hepatocitos perivenosos=

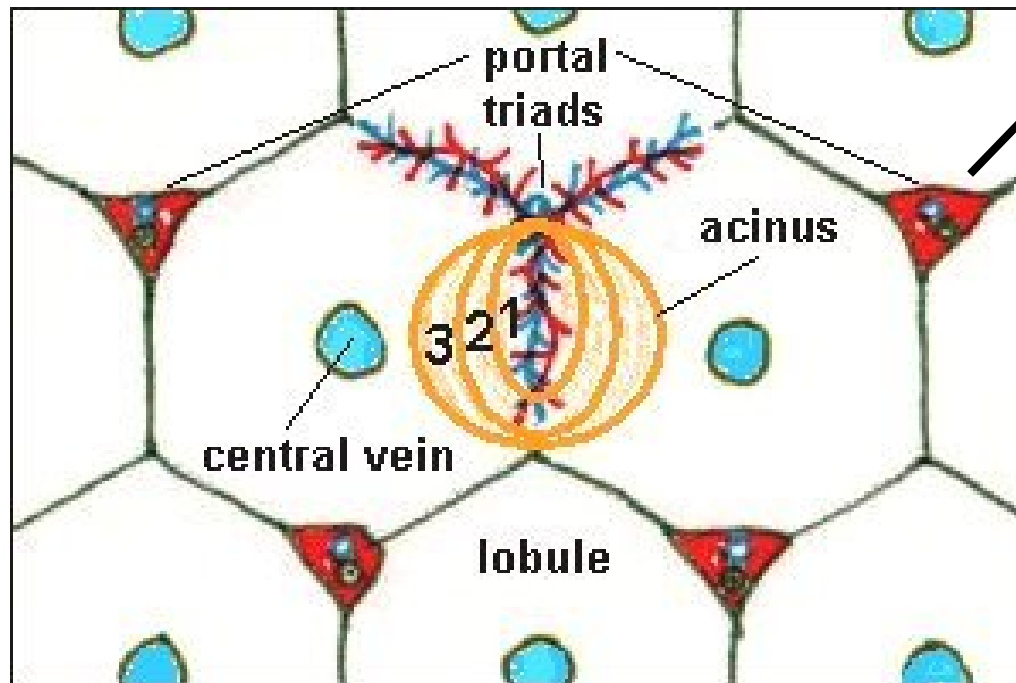
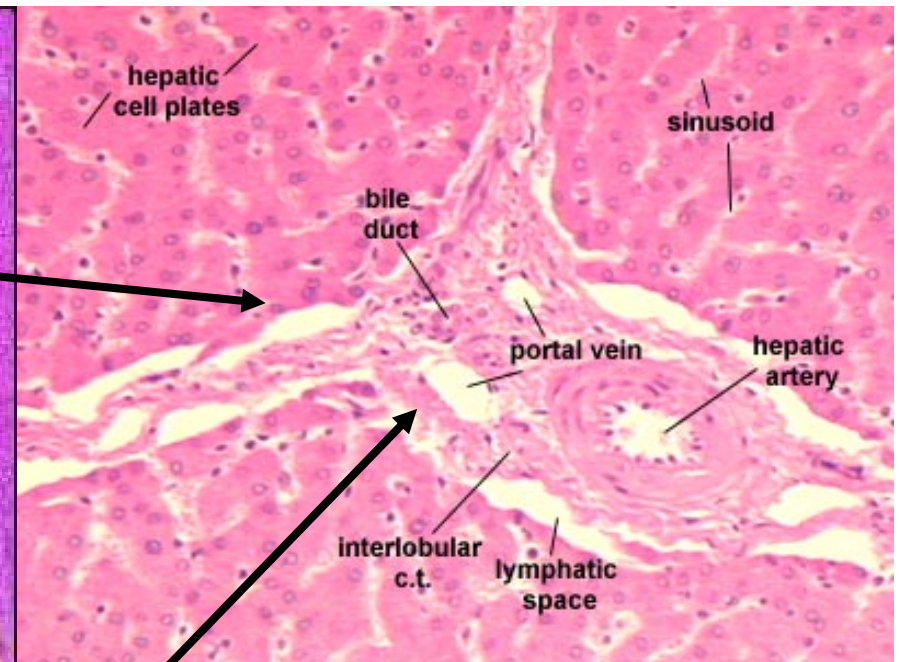
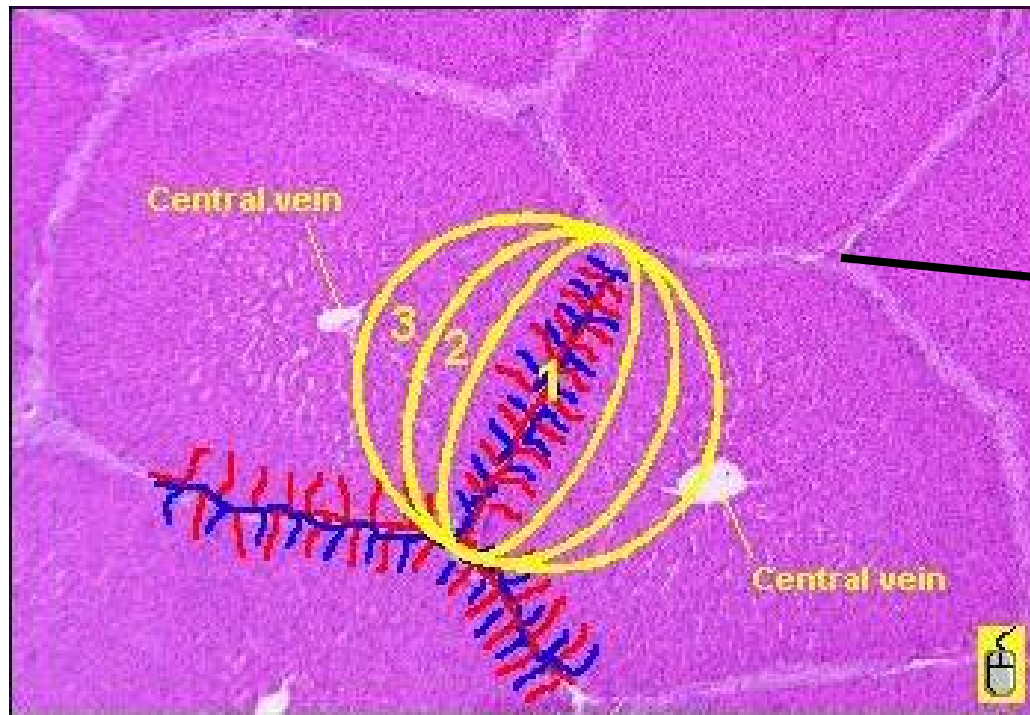
- glicogénesis
- glicólisis anaeróbica
- liponeogénesis
- formación de glutamina
- detoxificación de drogas
- biotransformación de compuestos



LOBULILLO HEPATICO vs “ACINO HEPATICO”



Classic lobule	Liver acinus
Central (centrilobular) vein	Terminal hepatic venule
Centrilobular (lobular center)	Zone 3 ($O_2 \downarrow$; Cyt-P450 $\uparrow$)
Midlobular	Zone 2
Periportal (lobular periphery)	Zone 1 ($O_2 \uparrow$; Cyt-P450 $\downarrow$)

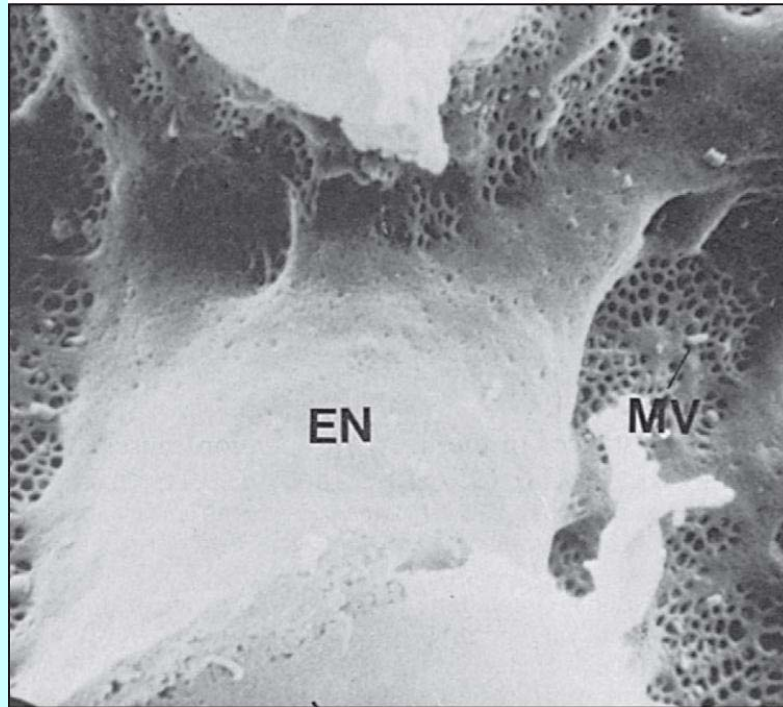


Triada portal= arteriola hepática, vénula hepática y conductillo biliar

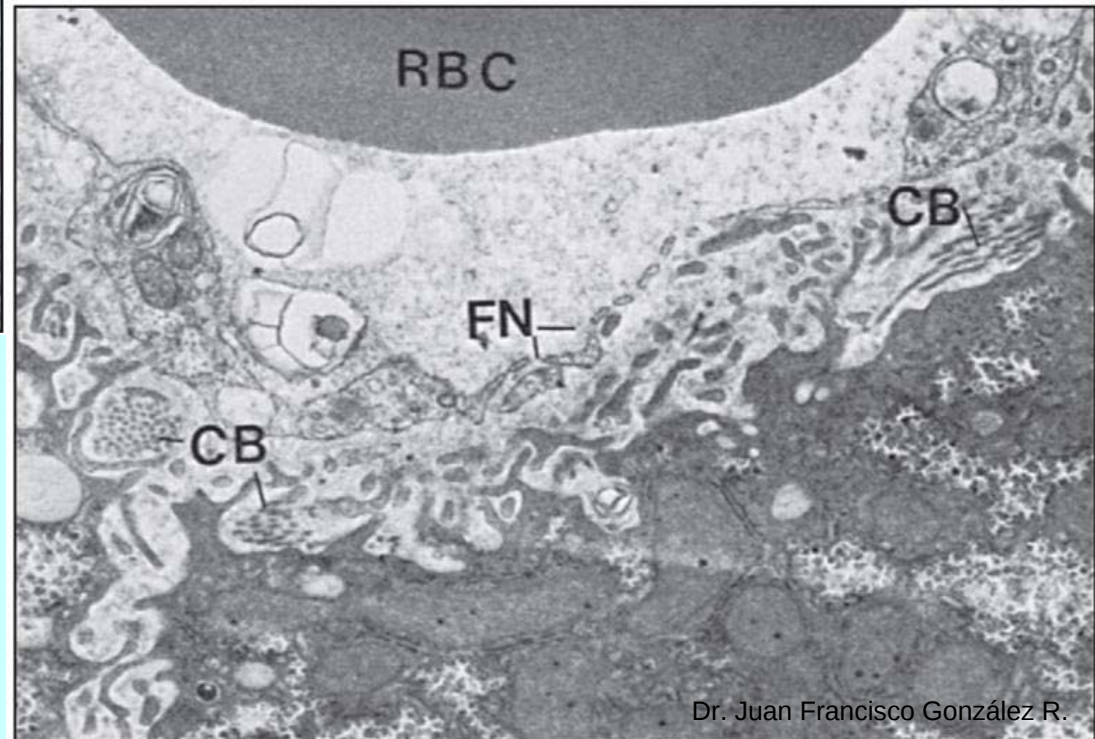
Lóbulo (lobulillo) hepático: unidad histológica

Acino: unidad funcional

LOBULILLO HEPATICO: composición celular



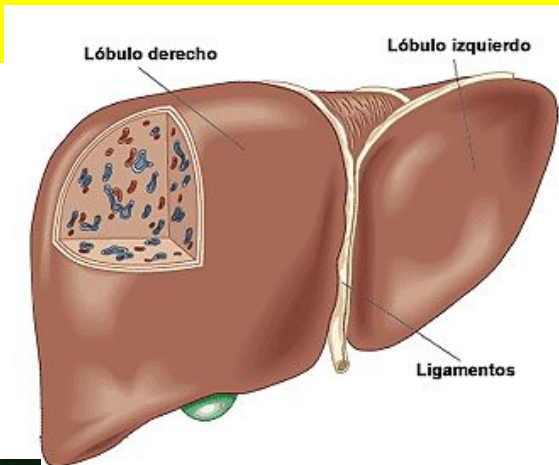
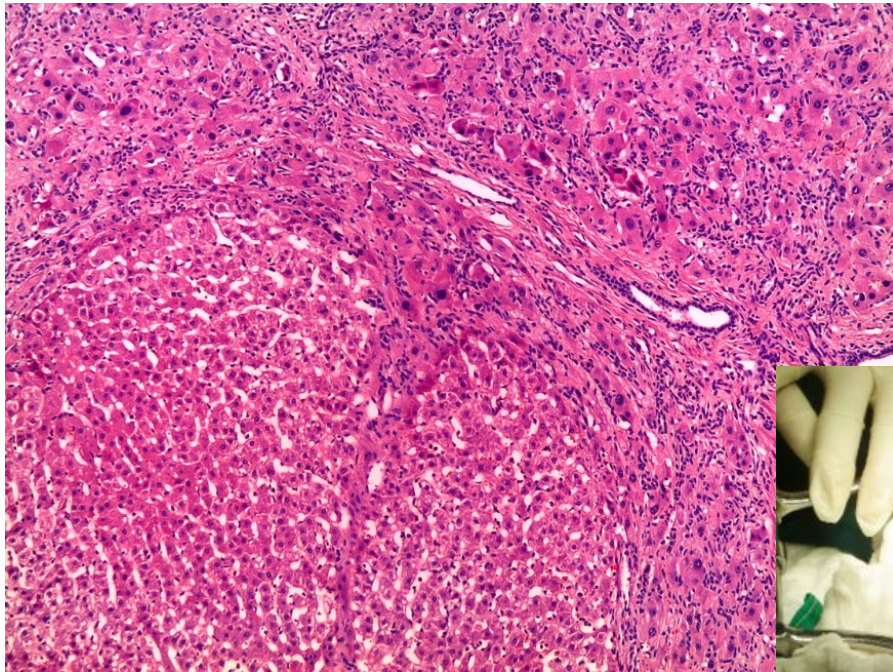
Cell type	Cell number (%)
Hepatocytes	60
Kupffer cells	15–25
Endothelial sinusoidal cells	10–20
Stellate (Ito) and pit cells	<5



Dr. Juan Francisco González R.

Regeneración hepática

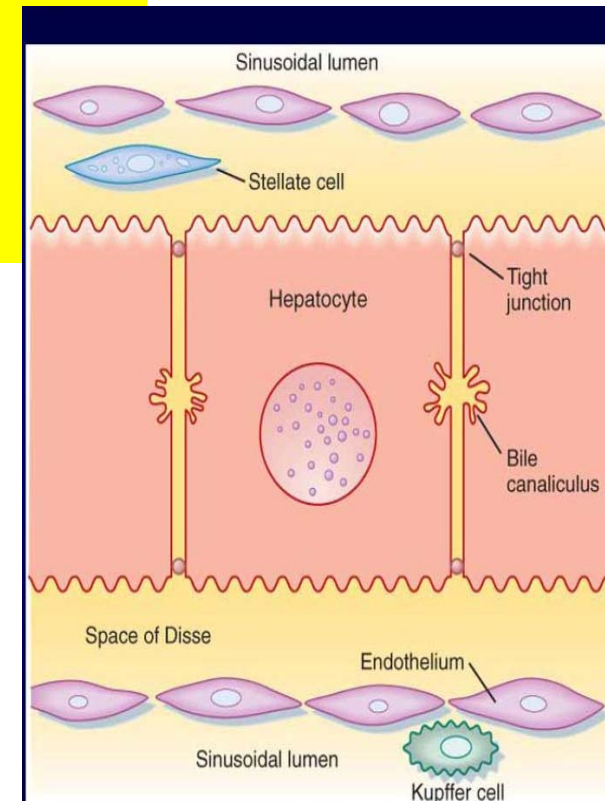
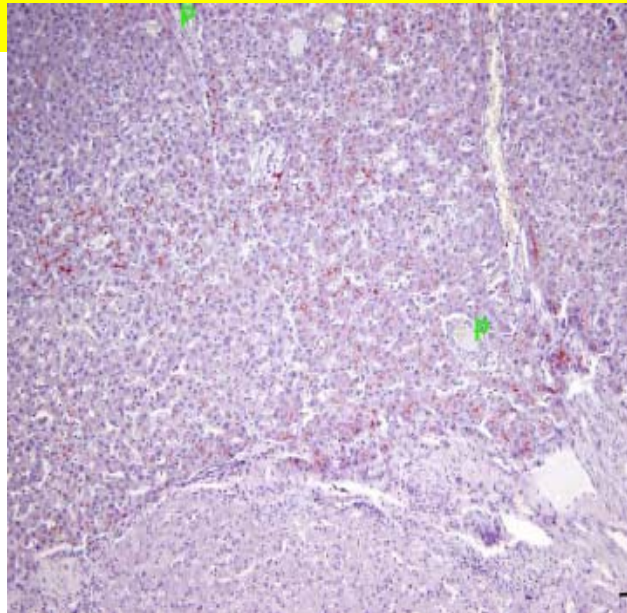
- Proceso continuo durante toda la vida fisiológica y patológica (nodular)
- Hepatectomía 2/3 a 3/4 de hígado: regeneración (hiperplasia) completa a los pocos días
- Desvío fenotípico hacia genes fetales y síntesis de factores transcripcionales (NF- κ B, fos, jun) y factores angiogénicos
- Responsables: factor de crecimiento hepático (HGF), α -TNF, IL6, EGF, insulina, adrenalina
- Controlada por TGF- β entre otras citoquinas reguladoras de la regeneración
- Cofactores: B1, B6 y B12



Dr. Juan Francisco González R.

FUNCIONES DEL HÍGADO

- Participa en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas, lípidos y vitaminas.
- Metabolismo de hormonas endógenas.
- Almacenamiento de cobre y hierro.
- Funciones de detoxificación de medicamentos, compuestos tóxicos y amoníaco (ciclo urea).
- Funciones de excreción de metabolitos, moléculas lipofílicas, pigmentos biliares y metales pesados.
- Funciones digestivas (bilis).
- Funciones inmunológicas (macrófagos y linfocitos).



Metabolismo de carbohidratos

Carbohydrate Metabolism

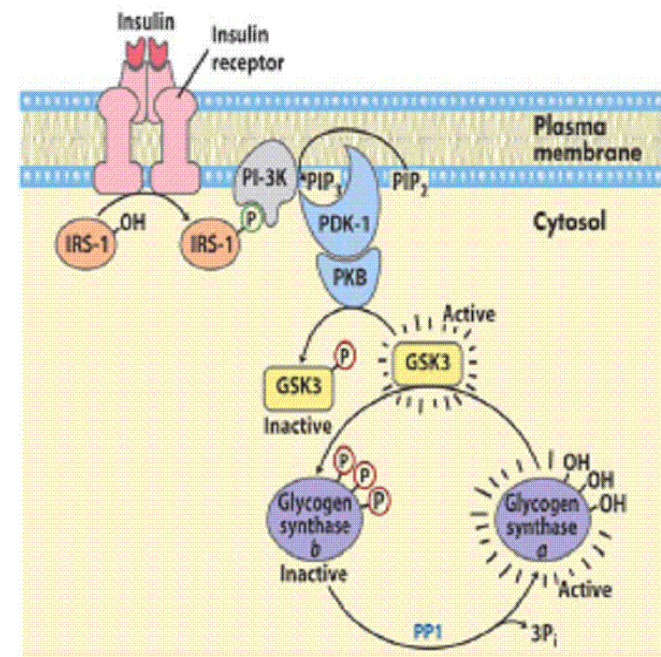
Glucose homeostasis: gluconeogenesis; glycogenolysis;
insulin metabolism; glucagon metabolism

Glycogen: metabolism and storage

Insulin: degradation

Glucagon: degradation

Growth hormone: regulation (IGF-1)

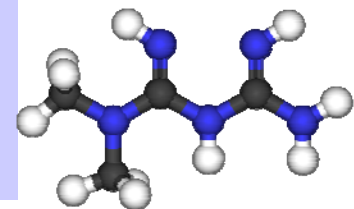


hipoglicemia

gluconeogénesis

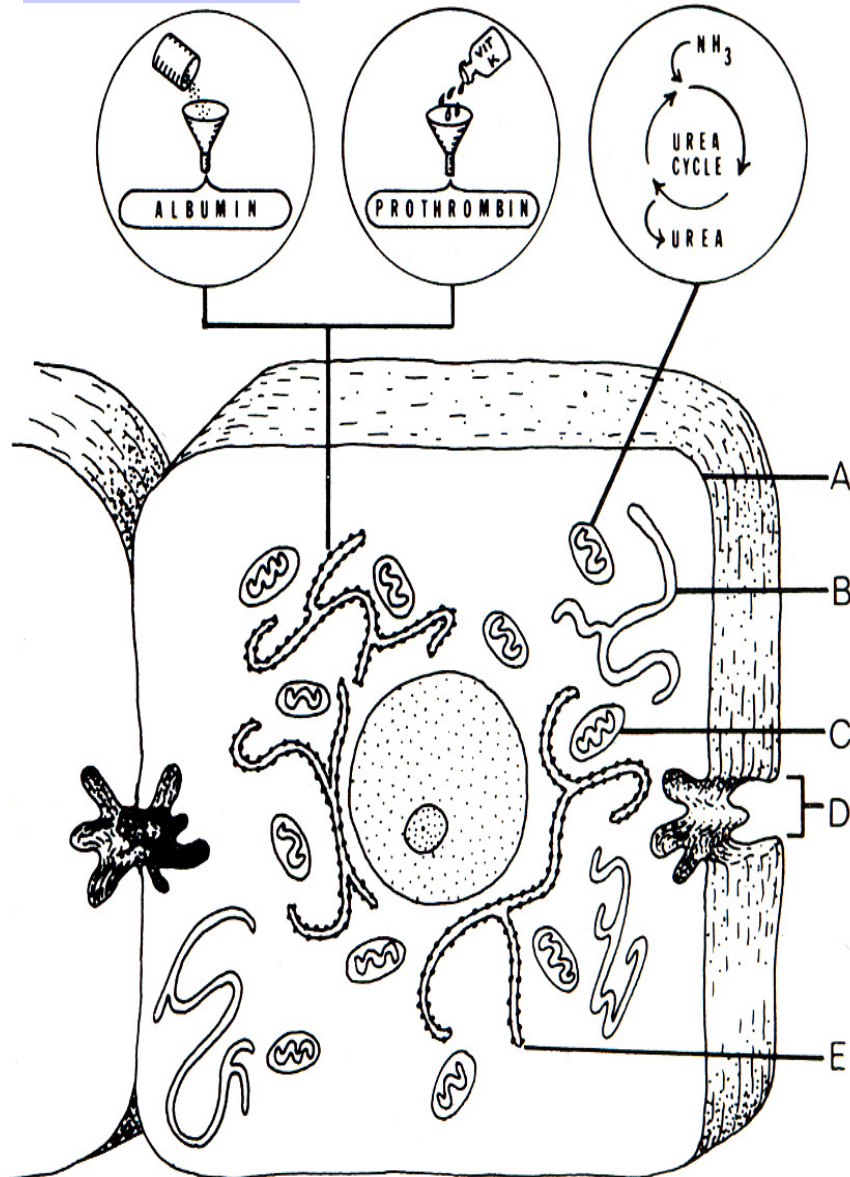
glicogenólisis

glicógeno almacenado



Metabolismo de proteínas

$T_{1/2} = 7 - 21$ días



Proteínas importantes procesadas por el hígado

- Albúmina
- Lipoproteínas
- Proteínas transportadoras de hormonas
- Haptoglobina, transportadora de la hemoglobina
- Transferrina, transportadora del hierro.
- Ceruloplasmina, transportadora del cobre
- Alfa y beta-globulinas
- Fibrinógeno (Factor I)
- Protrombina (Factor II)
- Factores de la coagulación (III, V, VIII, IX, X, XI)

Hemostasis: prevención de la pérdida de sangre y mantención de la sangre en estado líquido (fluido).

Fases de la hemostasis

Fase plaquetaria

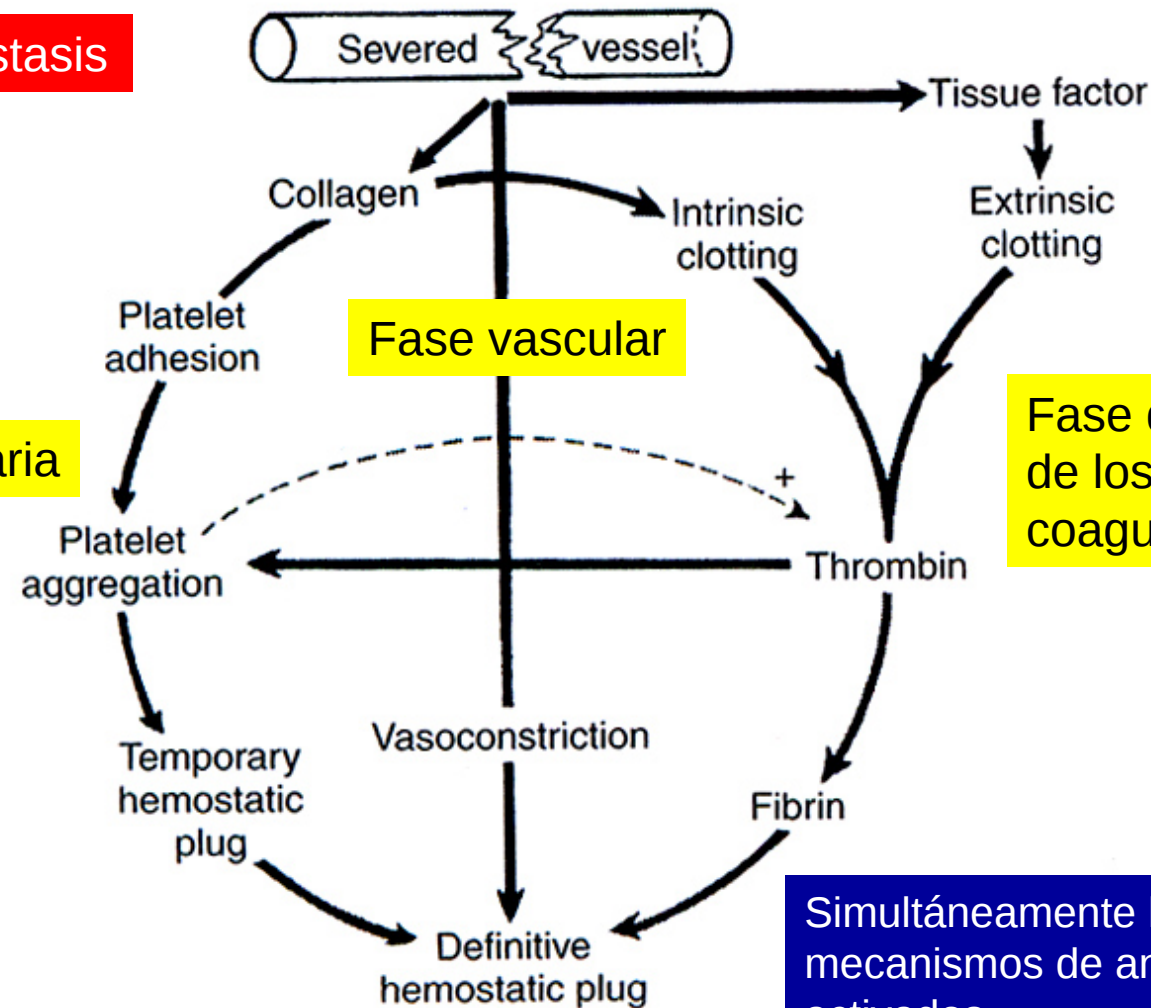
Fase vascular

Fase dependiente de los factores de coagulación

Platelet system

Vascular system

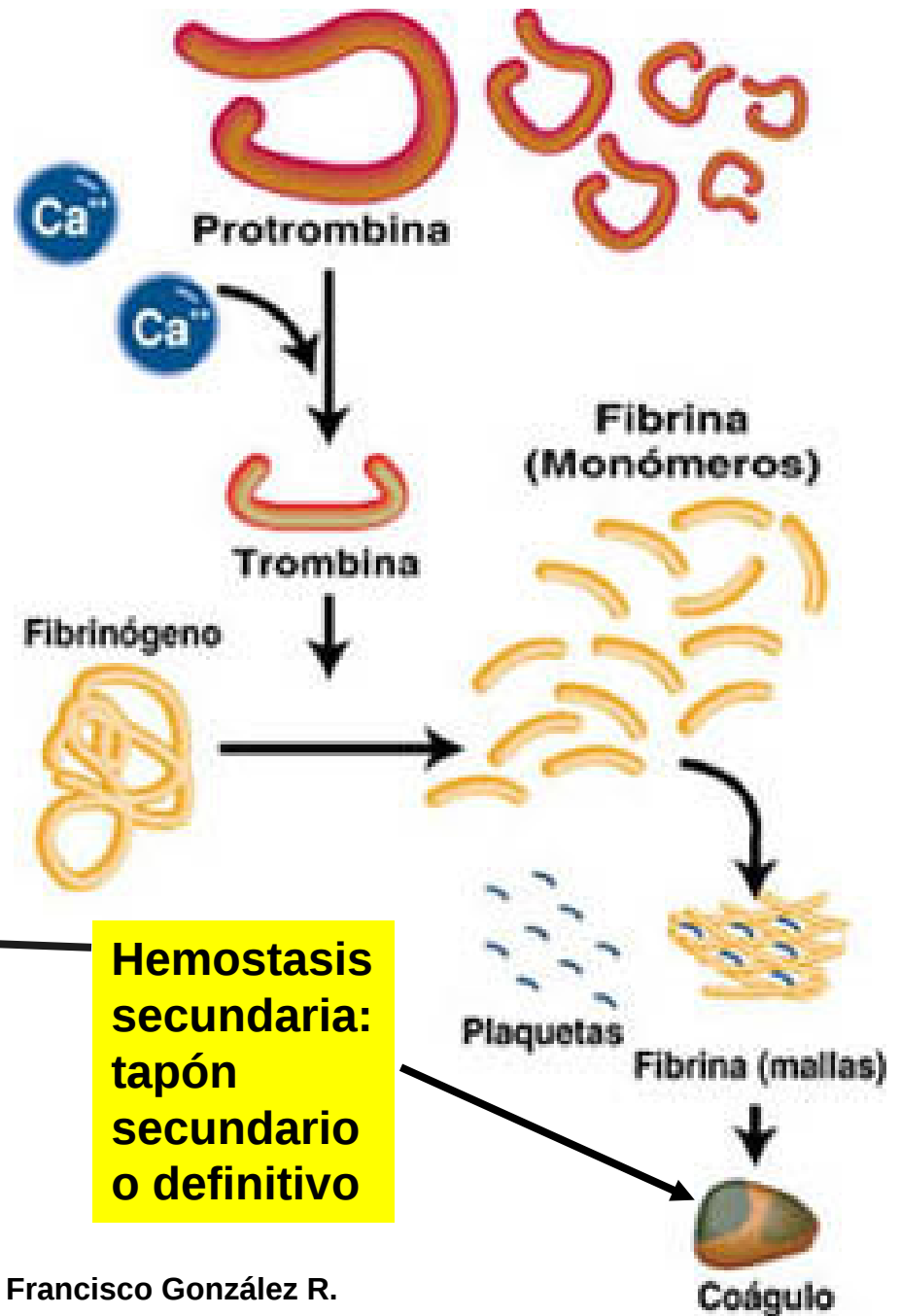
Coagulation system



Simultáneamente hay mecanismos de anticoagulación activados.

Hemostasis

Hemostasis
primaria:
tapón
primario o
transitorio



Hemostasis
secundaria:
tapón
secundario
o definitivo

Metabolismo de lípidos

Lipid Metabolism

Cholesterol: synthesis, esterification, excretion

Bile acid: synthesis and regulation

Ketogenesis

Fatty acid: oxidation and mobilization

Triglyceride: metabolism and storage

Lipoprotein: synthesis and release

Phospholipid: metabolism

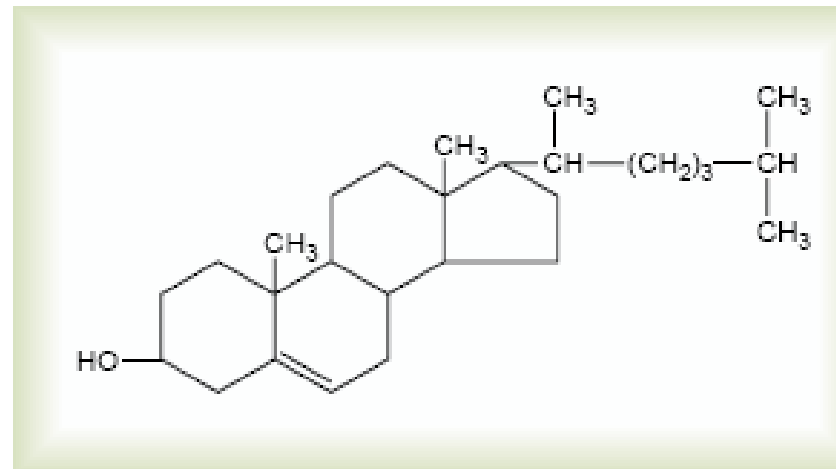
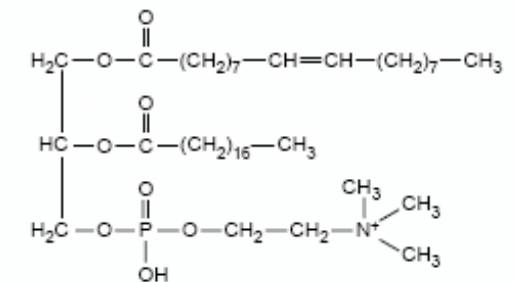
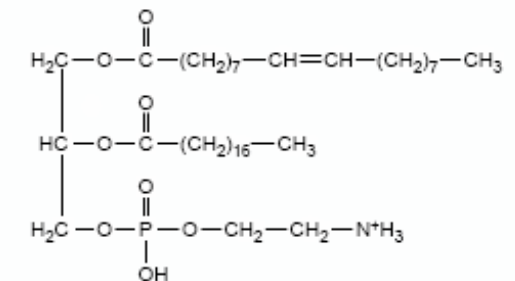


Figure 68-5

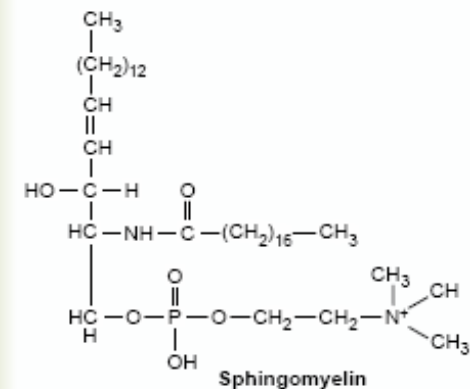
Cholesterol.



A lecithin



A cephalin



Sphingomyelin

Figure 68-4

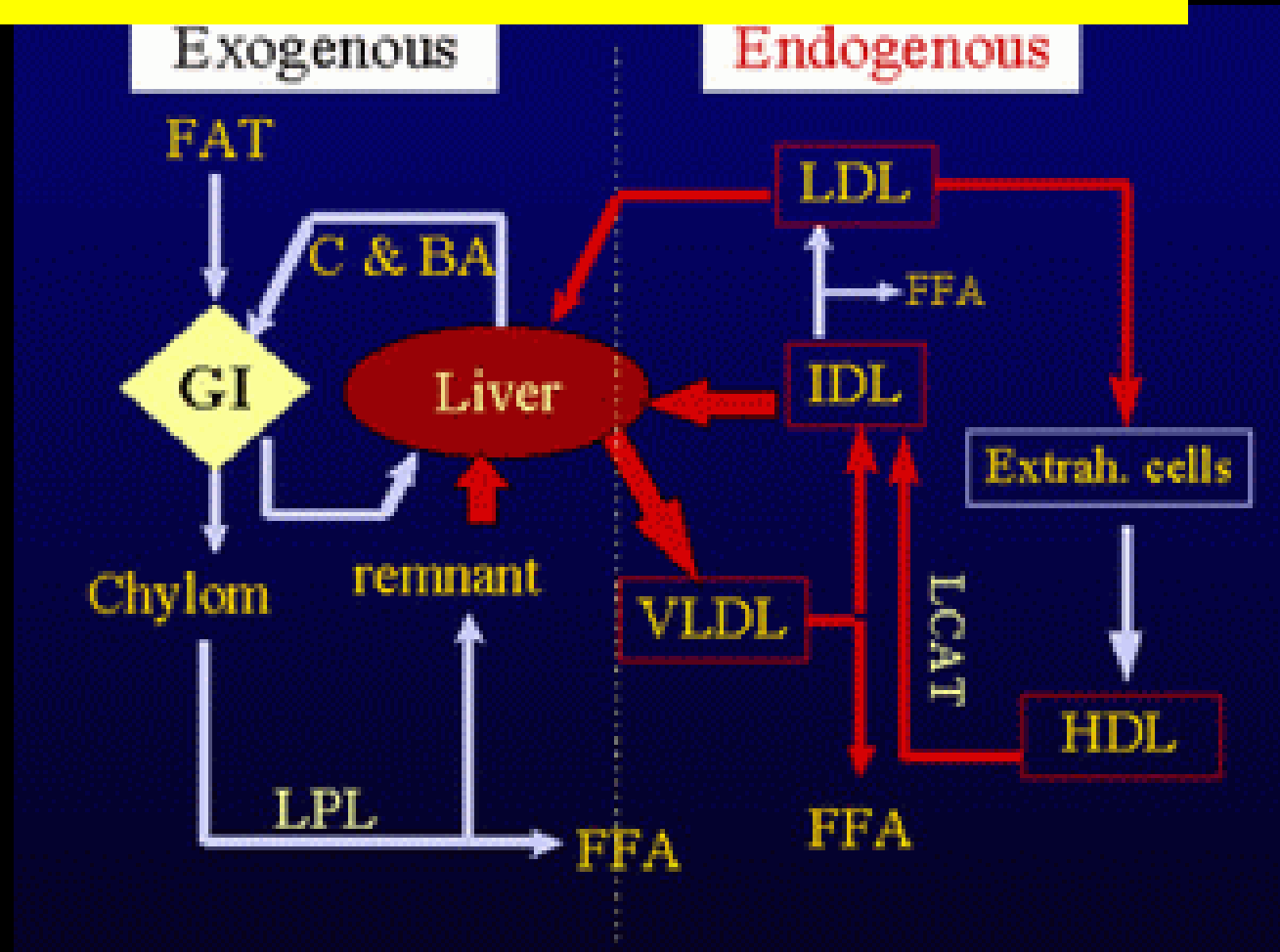
Typical phospholipids.

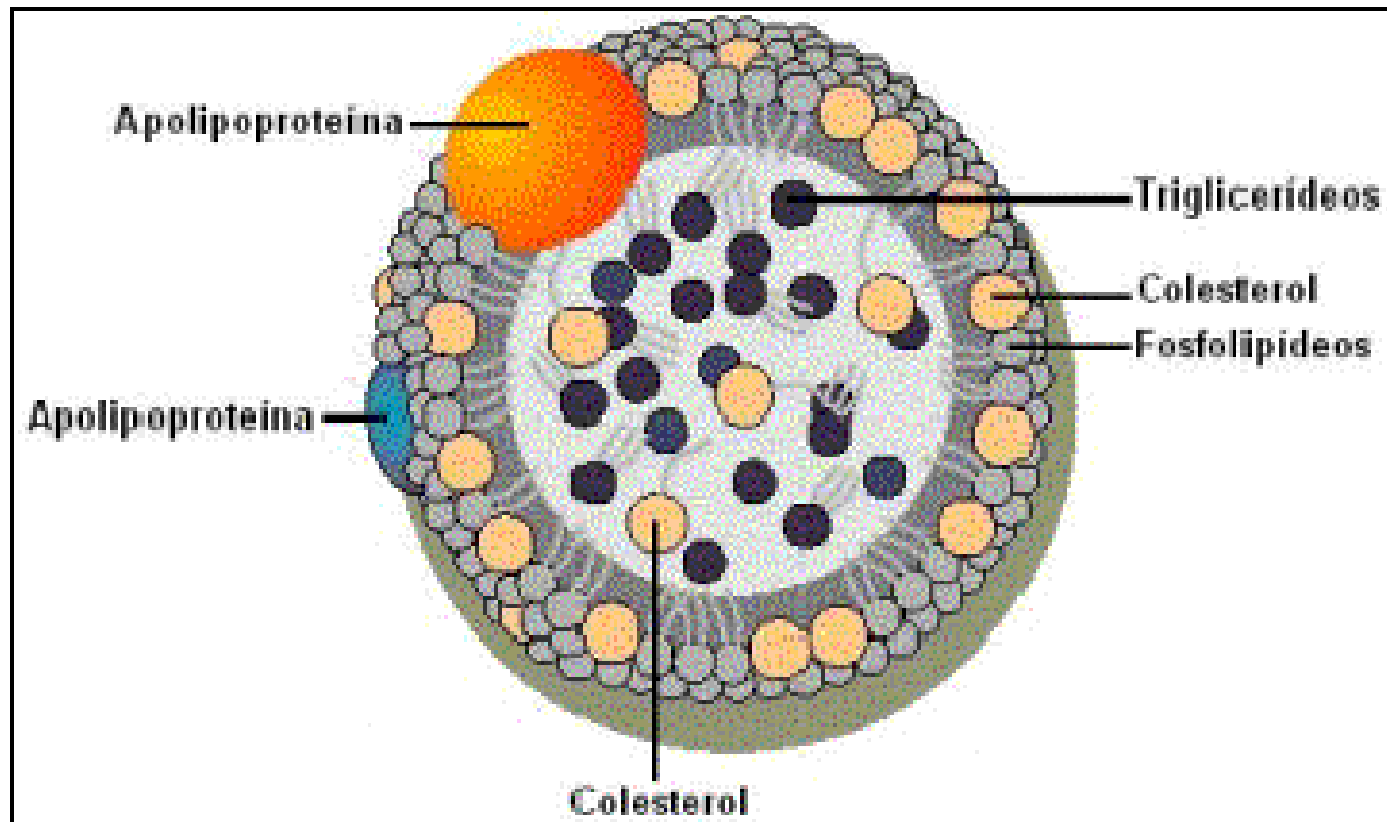
Metabolismo de lípidos

Fuente de lípidos al organismo:

Ingreso lípidos dietarios: TG de cadena larga (12 C), colesterol, esteroides vegetales, fosfolípidos, vitaminas liposolubles (A-ác. retinoico, D, E-tocoferol y K-fitomenadiona).

Síntesis hepática: colesterol-lipoproteínas y fosfolípidos. 80% de colesterol se convierte a ácidos biliares y el resto se transforma a lipoproteínas a circulación sistémica (junto a lipoproteínas).





Lipoproteína: forma de transportar colesterol y TG en la sangre debido a que los lípidos son insolubles en sangre.

Capa externa: colesterol libre, fosfolípidos, apoproteína.

Núcleo: ésteres de colesterol y triglicéridos.

Lipoproteínas

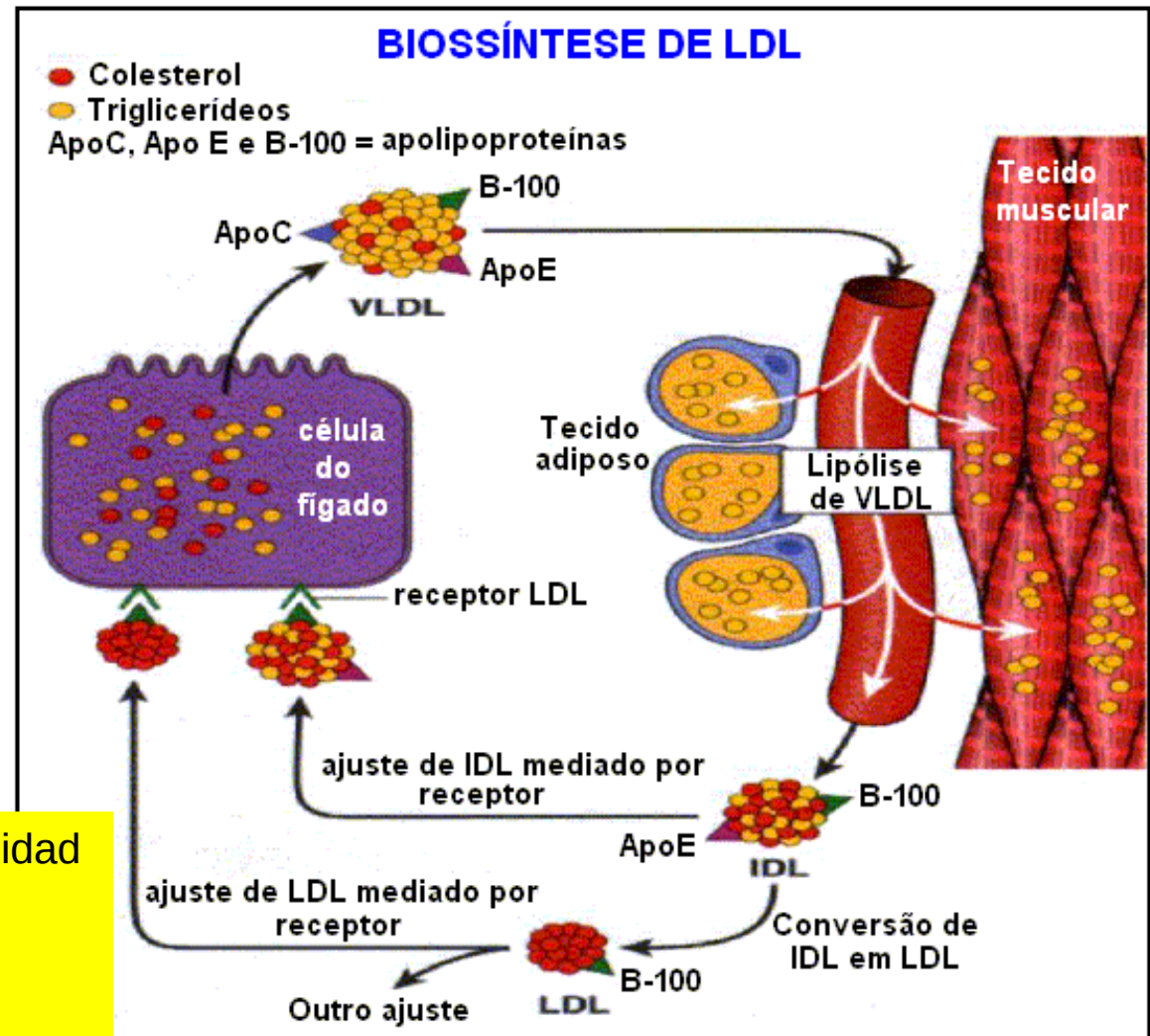


VLDL: lipoproteína de muy baja densidad
Síntesis hepática.

LDL: lipoproteína de baja densidad.
Receptor en hígado.

IDL: lipoproteína de densidad intermedia

FFA: ác. grasos libres



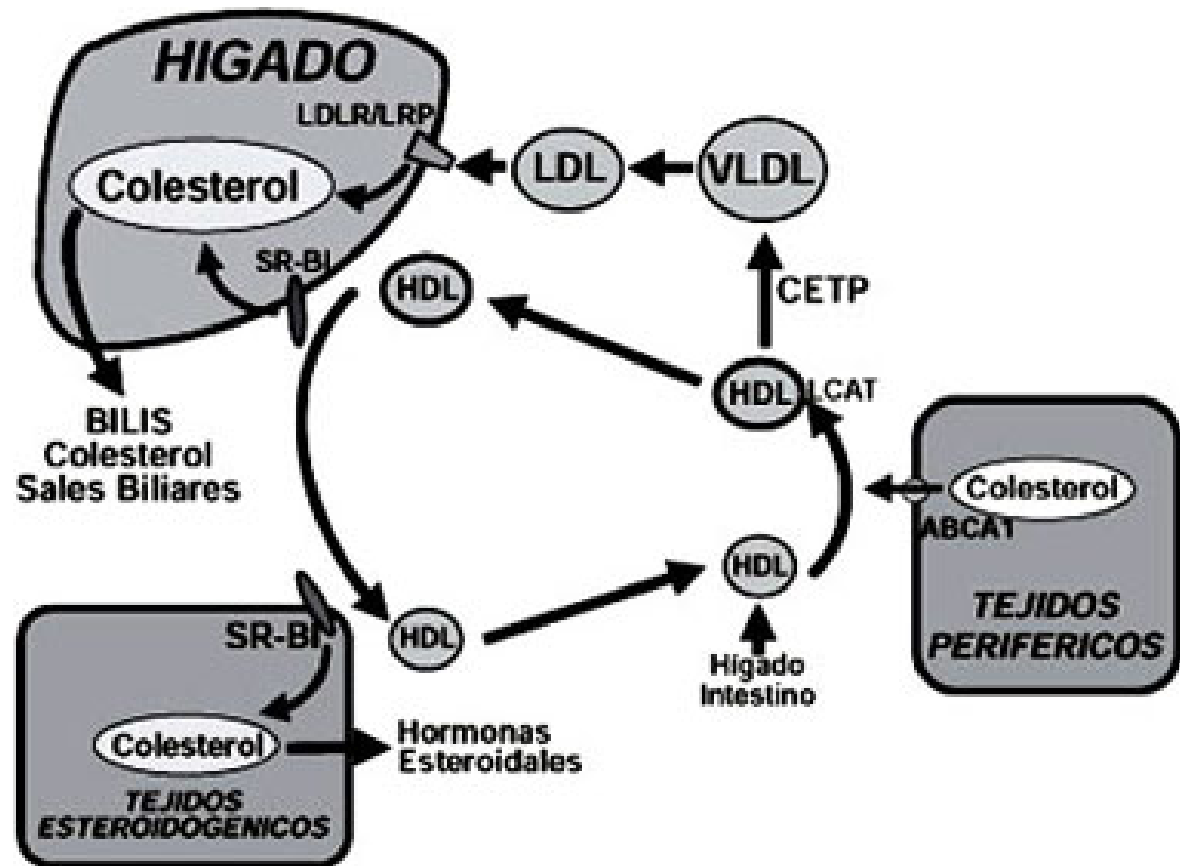
estatina: atorvastatina
(HMG-CoA reductase inhibitors)
Disminuye síntesis colesterolte

Lipoproteínas



HDL es responsable del transporte reverso de colesterol. Retira exceso colesterol periférico y los lleva al hígado y glándulas endocrinas esteroidogénicas.

HDL: lipoproteína de alta densidad . Se sintetiza por hígado e intestino.



ABCA1, *ATP-binding cassette transporter class A type 1*; CETP, *cholesteryl ester transfer protein*; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LCAT, *lecithin: cholesterol acyltransferase*; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de LDL; LRP, proteína relacionada al receptor LDL; SR-BI, *scavenger receptor class B type I*; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Metabolismo de vitaminas

Vitamin Metabolism

Water-soluble: activation, synthesis, storage (B₁, B₆ (pyridoxine), B₁₂ (cyanocobalamin), folic acid, nicotinic acid, and riboflavin)

Fat-soluble: activation, synthesis, storage (vitamins E, D, A, and K)

absorción de vit. B₁₂ íleon terminal:

Factor intrínseco humano: gástrico

Factor intrínseco canino/felino: secreción pancreática

Metabolismo hormonal

Endocrine Hormone Metabolism

Polypeptide hormones: target organ influence; degradation

Steroid hormones: conjugation; degradation and excretion