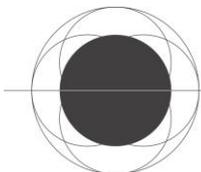




Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

1. Fisiología hepática y biliar



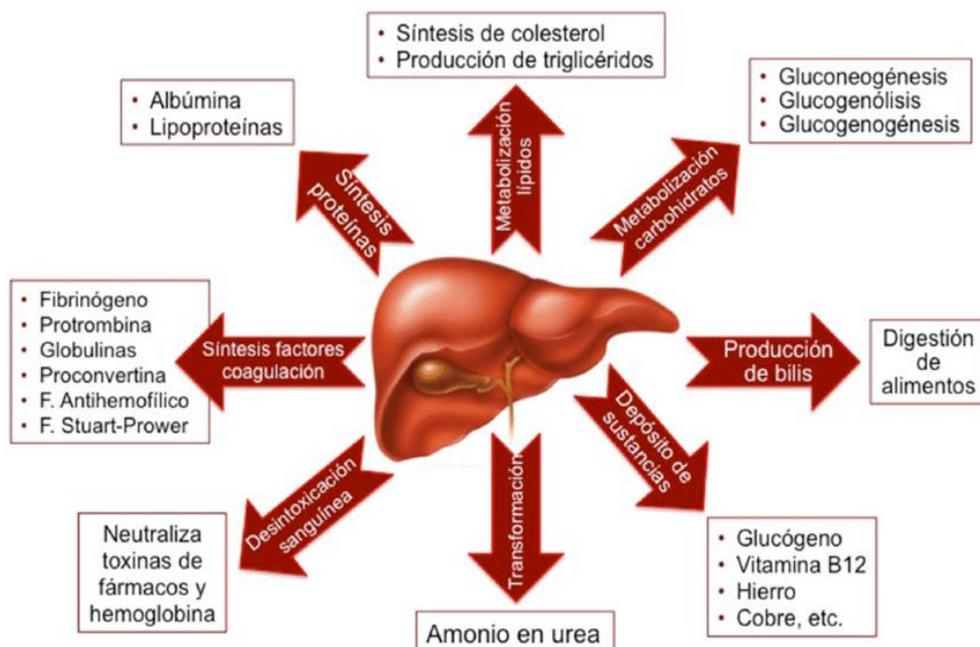
Contenido

| | |
|--------------------------------------|----|
| Introducción..... | 3 |
| Anatomía | 4 |
| Vascularización..... | 5 |
| Inervación y drenaje linfático | 6 |
| Histología | 7 |
| Fisiología hepática..... | 11 |
| Funciones vasculares..... | 11 |
| Función metabólica del hígado | 11 |
| Función secretora y excretora | 15 |
| Otras | 15 |
| Bibliografía..... | 16 |

Introducción

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo.

Fisiológicamente, tiene un papel vital para el organismo, presentado múltiples funciones (metabólica, digestiva, hemostática, inmunológica, detoxificante y de reservorio).



https://www.researchgate.net/figure/Esquema-de-la-fisiologia-del-higado_fig1_323020698

Anatomía

El hígado es la mayor víscera del organismo, pesa alrededor de 1.500 gr. Está muy irrigado, siendo el 30% de su peso debido a la sangre que contiene. Está situado en la parte superior derecha del abdomen, debajo del diafragma, protegido por las costillas y en contacto con riñón derecho.

Está rodeado de tejido conjuntivo (Cápsula de Glisson) y parcialmente cubierto por peritoneo. Se mantiene en su posición por la vena cava inferior, el ligamento redondo y los repliegues peritoneales¹.

Funcionalmente existen dos lóbulos, derecho e izquierdo, separados por un plano que pasa por la fosa de la vesícula biliar y la vena cava inferior. Son independientes respecto a su vascularización portal, arterial y drenaje biliar. Se distinguen dos lóbulos principales (derecho e izquierdo) y dos accesorios (cuadrado y caudado).

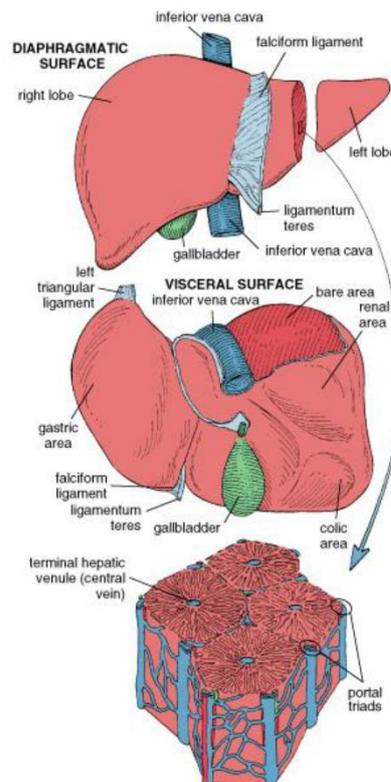


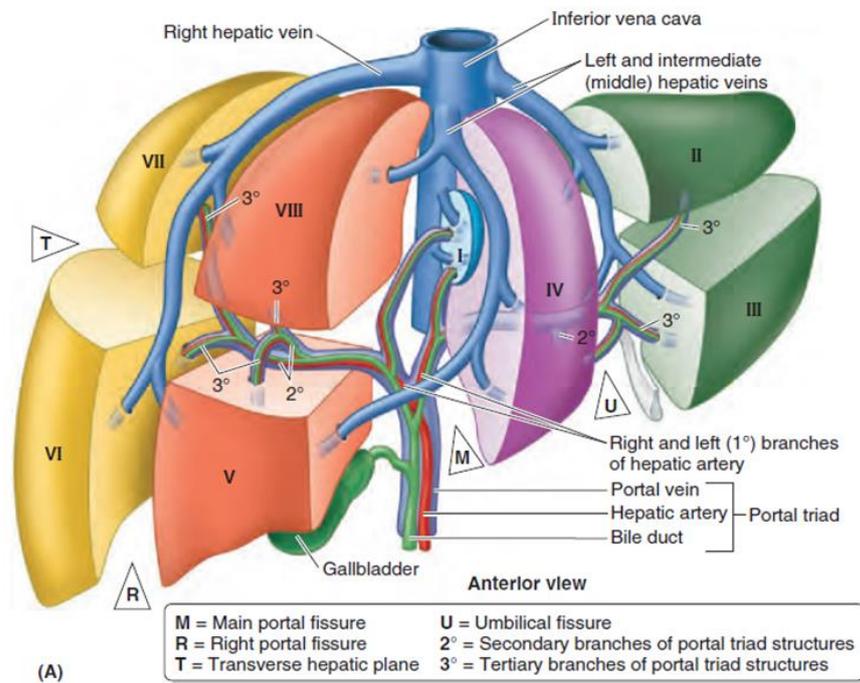
Figure 17.1. Anatomical structure of the liver.

Copyright © 2003 Lippincott Williams and Wilkins

Vascularización

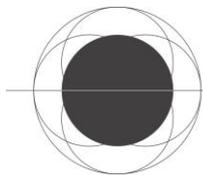
La irrigación hepática depende de dos sistemas:

a) Vena porta: 75% del aporte sanguíneo, proveniente de la sangre de estómago, intestino, páncreas y bazo. Formada por la unión de las venas mesentérica superior y esplénica en la cara posterior de la cabeza del páncreas. No tiene válvulas.

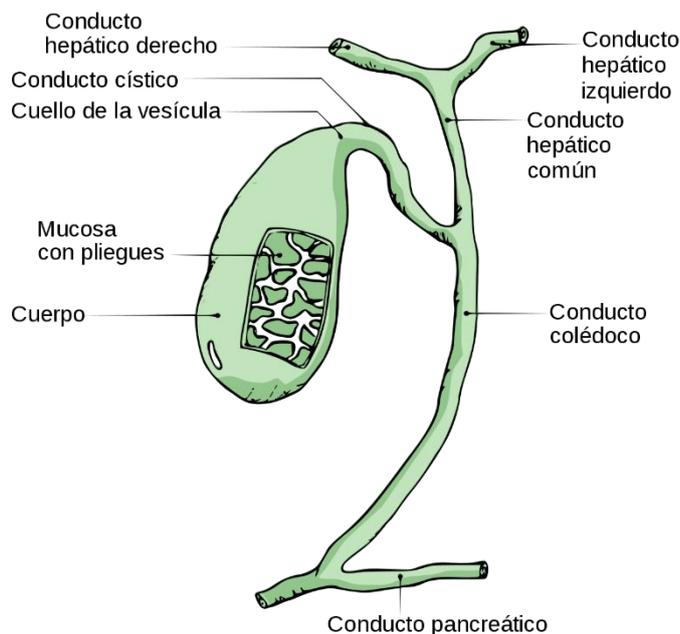


b) Arteria hepática: 25% del aporte sanguíneo. Rama de la hepática común, del tronco celíaco

Tanto la arteria hepática como la vena porta se dividen en ramas para los lóbulos derecho e izquierdo. Los lados derecho e izquierdo son independientes respecto al aporte sanguíneo y al drenaje biliar.



La irrigación de la bilis del hígado a la vesícula biliar se lleva a cabo por:



a) Vía biliar principal:

- Conductos hepáticos derecho e izquierdo, hepático común y colédoco.
- Los canalículos biliares drenan la bilis ductal y canalicular en los colangiolos periportales (conductos de Hering) que se unen a la salida del hígado para formar el conducto hepático común, al que se une el conducto cístico para formar el colédoco.

b) Vía biliar accesoria:

Vesícula biliar (es un saco muscular (bolsa de Hartman) adosado a la cara inferior del hígado. Irrigada por la arteria cística, rama de la hepática derecha) y conducto clásico (el cístico) con varios pliegues mucosos (válvula de Heister).

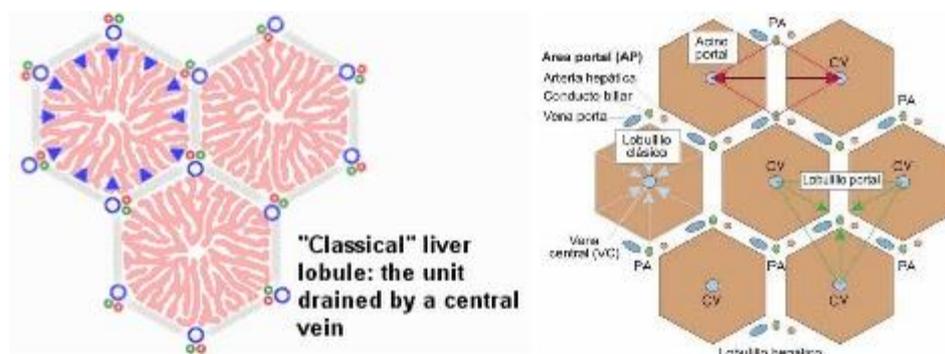
Inervación y drenaje linfático

Los vasos linfáticos del hígado pueden realizar un drenaje linfático superficial y uno profundo, que desembocan en la vena cava inferior o en los ganglios linfáticos que siguen el recorrido inverso de la arteria hepática.

La inervación se realiza por ramas hepáticas que derivan del nervio vago, que se encargan de la inervación parasimpática y fibras simpáticas procedentes del plexo celíaco.

Histología

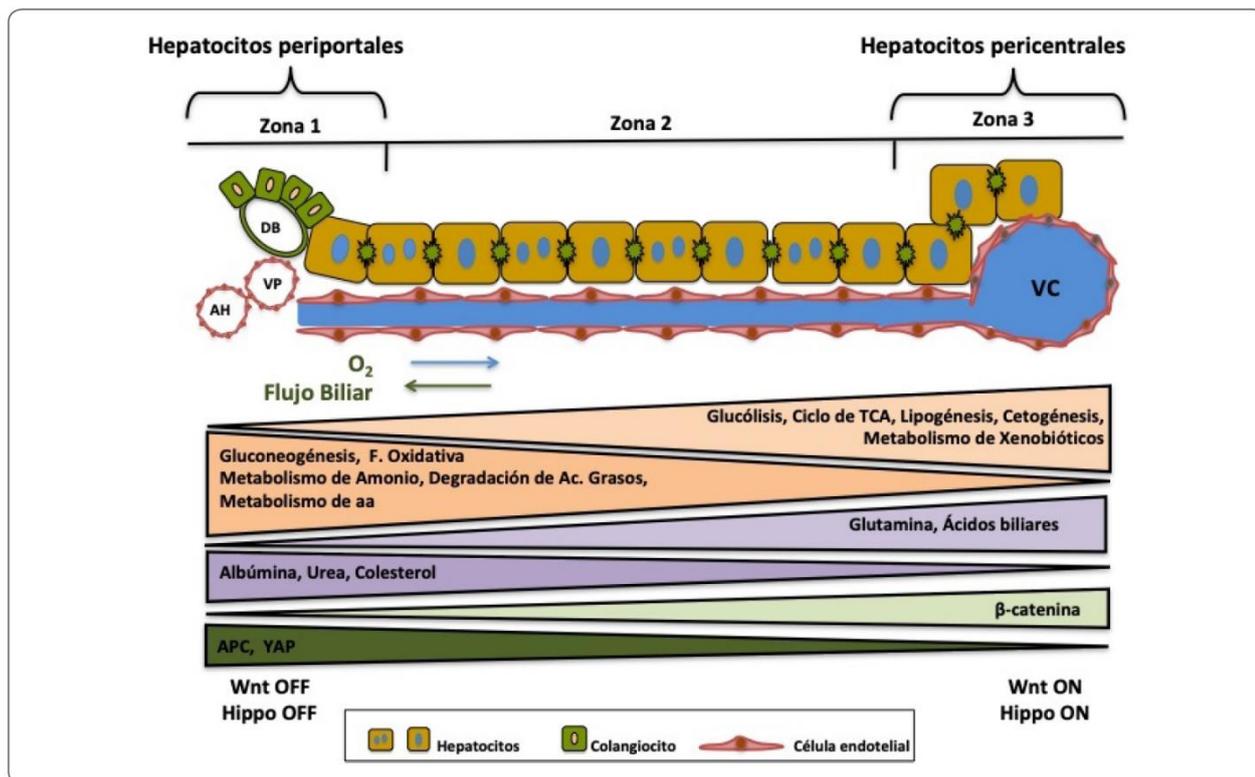
1.- **Lobulillo hepático:** Es la unidad microscópica básica del hígado. En una sección transversal aparece como un hexágono, con las tríadas portales (ramas de la arteria hepática, vena porta y conductos biliares) en los ángulos y la vena centrolobulillar en el centro. Trabéculas de hepatocitos irradian desde la vena central hacia la periferia. Están separadas por los sinusoides hepáticos. El acino es la unidad estructural y funcional del hígado, está centrado por un espacio porta, con las venas centrolobulillares en la periferia.



Cada acino está dividido en tres zonas, donde coexisten diferentes microambientes que generan una "zonación metabólica", que se establece en parte por el tránsito diferencial de nutrientes y niveles de oxígeno:

- Zona I o periportal: próxima a las venas axiales, donde convergen el conducto biliar, la vena porta y la arteria hepática. Sus hepatocitos tienen más mitocondrias y tienen un metabolismo gluconeogénico y participan en la biosíntesis del colesterol.
- Zona II o media: se localiza entre la región periportal y la región pericentral.

- Zona III o pericentral: la más periférica, adyacente a la vena central. Sus hepatocitos tienen un metabolismo glucolítico y llevan a cabo la biosíntesis de los ácidos biliares y de la glutamina. Es la zona más susceptible a la anoxia.

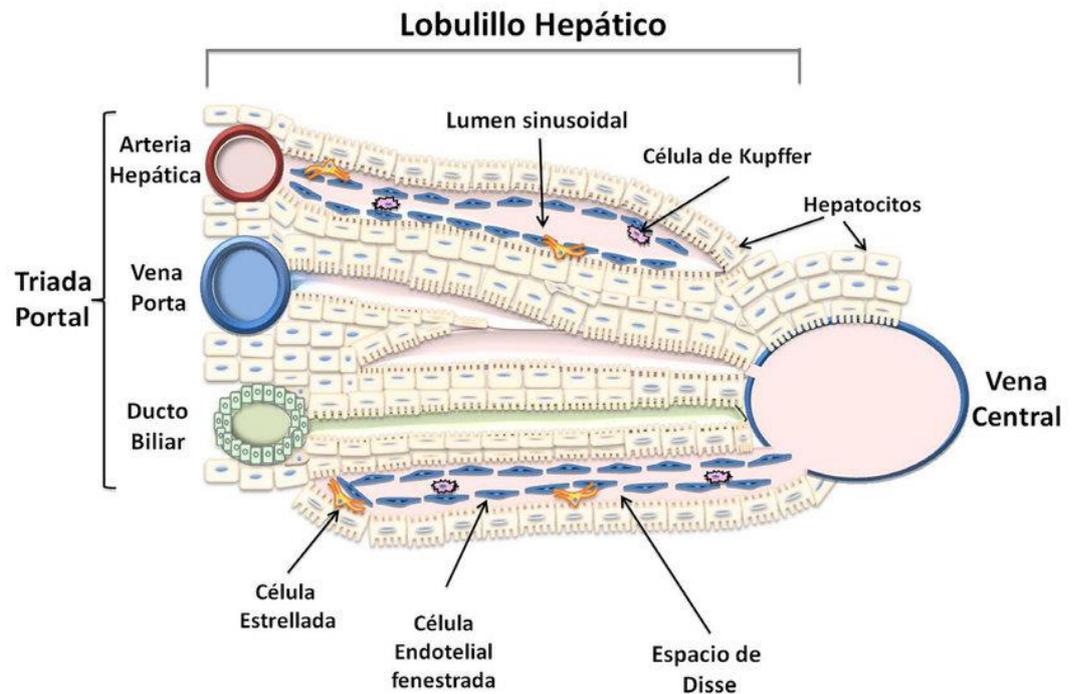


Zonación metabólica. Representación de la zonación metabólica en un sinusoides a lo largo del eje porto-central indicando el flujo de O₂, Nutrientes, vías de señalización y rutas metabólicas. (Ríos-López, D.G. et al.: La plasticidad del hepatocito. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas. TIP vol.23 Ciudad de México 2020).

2.- Vasos sanguíneos: Ramas de la arteria hepática y vena porta ocupan los espacios portales. Sangre de ambas perfunde los sinusoides, pasando a la vena central, sublobulillar, suprahepáticas y cava inferior.

El sinusoides es un vaso irregularmente dilatado, formado por células endoteliales y células de Kupffer (sistema fagocítico mononuclear). Entre el endotelio de los sinusoides y los hepatocitos está el espacio perisinusoidal de Disse, donde las células hepáticas extraen unas sustancias de la sangre y secretan otras.

3.- Vías biliares: Los hepatocitos secretan la bilis hacia los canaliculos biliares (situados entre hepatocitos adyacentes), que drenan en los conductos biliares de los espacios biliares.



https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-tridimensional-del-lobulillo-hepatico-y-del-sinusoide-Los_fig1_316215116

4.- **Hepatocito:** Es la unidad funcional elemental del hígado y constituye el 60% de las células hepáticas. Están dispuestas en trabéculas constituyendo el lobulillo hepático. Son células con un núcleo central y único, frecuentemente pleomórfico con varios nucleolos. Este núcleo está separado del citoplasma por una doble membrana. Tiene tres caras:

- Cara sinusoidal: formada por microvellosidades, que junto con las células endoteliales de los sinusoides hepáticos y las células de Kupffer delimitan el espacio de Dissé. Delimita el intercambio entre la sangre y el tejido hepático y presenta una gran actividad fosfatasa alcalina.
- Cara canalicular: separada del resto de la superficie intercelular por uniones filamentosas de actina que unen superficie lateral de los hepatocitos adyacentes. Los canaliculos biliares no tienen paredes. Esta red canalicular drena a los conductos biliares terminales (de Hearing).
- Cara intercelular.

No existe membrana basal.

Cada estructura celular tiene funciones muy concretas:

-El retículo endoplasmático rugoso se encarga de la síntesis de albúmina, fibrinógeno y diversas proteínas mediadoras de reacciones inflamatorias y de la coagulación sanguínea.

-En el retículo endoplasmático liso se da depósito de glicógeno, conjugación de bilirrubina, esterificación de ácidos grasos, glicogenolisis, desiodación de la tiroxina, síntesis de colesterol y de ácidos biliares, metabolismo de lípidos, sustancias liposolubles, esteroides y fármacos, alcohol y tabaco.

-El aparato de Golgi realiza el transporte de lípidos hacia el plasma, tiene actividad fosfatásica ácida catabólica, produce glicoproteína y promueve la adición de carbohidrato a las lipoproteínas.

-Los lisosomas presentan actividad fosfatásica ácida además de poseer 30 enzimas hidrolíticas responsables del catabolismo de cuerpos extraños. elementos sanguíneos envejecidos y depositar hierro.

-Los peroxisomas metabolizan las purinas, los lípidos, el alcohol y el peróxido de hidrogeno, participan en la gluconeogénesis, en la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

5.- Sinusoides: Tienen capacidad fibroblástica (intervienen en la síntesis de la matriz extracelular, con producción de colágeno III y IV, fibronectina) y pueden regular el flujo portal contribuyendo a la hipertensión portal). Constituyen una red vascular y están delimitados por:

-Células de Kupffer: son macrófagos que fagocitan células viejas, partículas extrañas, células tumorales, bacterias, levaduras, virus, ... Se activan en infecciones generalizadas y traumatismos. Endocitan endotoxina y secretan FNT, IL, colagenasas, metabolitos del ácido araquidónico y prostaglandinas. Tienen también función eritroblastoidea.

-Células de Ito o estelares: almacenan grasas, vitaminas liposolubles.

-Células endoteliales: actúan como "células basurero", limpian el colágeno desnaturalizado de la sangre, también poseen receptores que permiten la endocitosis de sustancias como las LDL y el ácido hialurónico.

-Células punteadas o linfocitos Natural Killer que muestran toxicidad espontánea frente a hepatocitos infectados por virus.

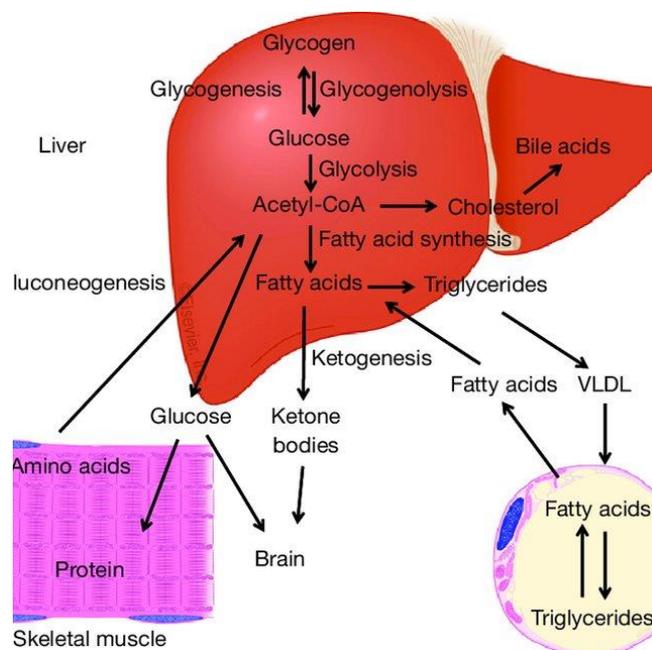
Fisiología hepática

Funciones vasculares

El hígado recibe el 30-40% del gasto cardíaco desempeñando una función hemodinámica al actuar de reservorio; así cuando se produce una disminución de la volemia las reservas de sangre pasan a la circulación general mientras que, al aumentar la volemia, aumenta también la reserva vascular en las sinusoides hepáticas.

También desarrolla una función inmunitaria al filtrar y depurar la sangre procedente del territorio portal con la colaboración de las células de Kupffer con actividad fagocítica localizadas entre las sinusoides hepáticas y no menos importante es el alto flujo linfático que soporta el hígado (50% del organismo)

Función metabólica del hígado



Chiang J. (2014) Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. In: Linda M. McManus, Richard N. Mitchell, editors. Pathobiology of Human Disease. San Diego: Elsevier; p. 1770-1782.

Metabolismo de carbohidratos

El hígado regula la concentración de glucosa que hay presente en la sangre circulante. Los hepatocitos son permeables a la glucosa por lo que no es necesaria la acción de la insulina para su incorporación celular.

Para realizar esta función los hepatocitos llevan a cabo los siguientes procesos:

- Glucogenogénesis (almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno): después del proceso digestivo llegan grandes cantidades de glucosa al hígado, en forma de monosacáridos, que rápidamente se metabolizan por los hepatocitos para formar glucógeno. Este proceso es mediado por la insulina y permite almacenar una cantidad limitada de glucógeno (10% del peso del hígado). Cuando se satura el sistema de almacenamiento de glúcidos en forma de glucógeno se forman ácidos grasos a partir de la glucosa.

-Glucogenólisis cuando se necesita glucosa al disminuir la glucemia, el hígado descompone el glucógeno para liberar glucosa, mediante una reacción de fosforilación.

- Gluconeogénesis: cuando las reservas hepáticas de glucógeno se han terminado, el hepatocito forma nueva glucosa a partir de los aminoácidos, ácidos grasos y glicerol de las grasas.

-Glucólisis: la glucosa es transformada en dos moléculas de ácido pirúvico que, a su vez, formarán dos de Acetil-CoA. Este último puede ser degradado en el ciclo de Krebs para la obtención de energía, sin embargo, en el hígado la glucólisis es una fuente poco relevante de metabolitos para la fosforilación oxidativa. Estos metabolitos son empleados para la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos o aminoácidos.

- Formación de productos diversos a partir de intermediarios metabólicos.

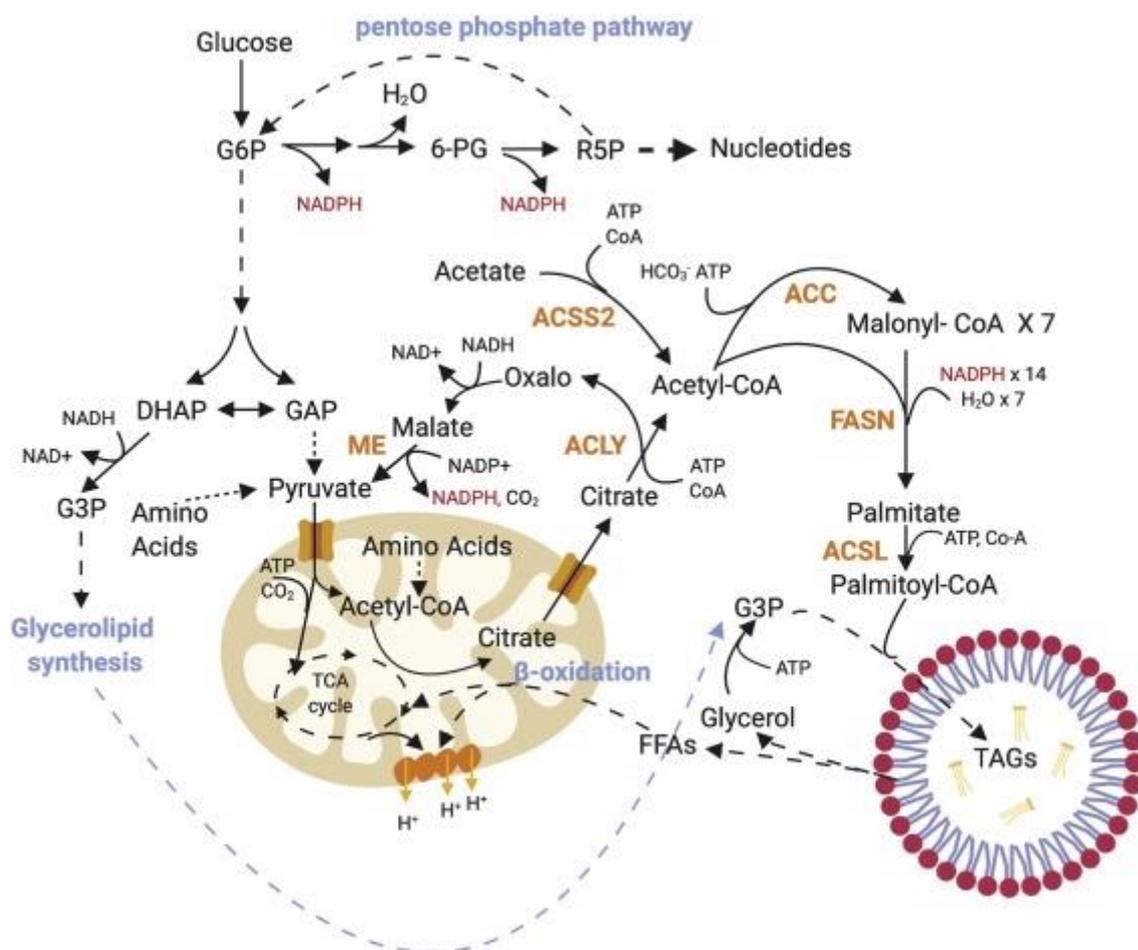
Metabolismo de lípidos

La mayoría de las grasas de la dieta, absorbidas en el tubo digestivo, son transportadas en forma de quilomicrones. Estos llegan a los diferentes tejidos del organismo donde los lípidos, principalmente triglicéridos, serán almacenados o hidrolizados para obtener energía.

En el hígado, como en otros tejidos, tiene lugar:

-Lipólisis: los triglicéridos son hidrolizados en glicerol y ácidos grasos, los cuales son degradados en acetil coenzima A (acetil-CoA), mediante la β -oxidación mitocondrial. Posteriormente, el Acetil-CoA ingresa en el ciclo del ácido cítrico, liberando gran cantidad de energía. El exceso de Acetil-CoA se transporta al resto de tejidos en forma de ácido acetoacético (dos moléculas de Acetil-CoA) para la obtención de energía.

-Lipogénesis: a partir de glúcidos y proteínas, se forma palmitoil-CoA y posteriormente los triglicéridos (ácidos grasos y glicerofosfato). Además, en el hígado se sintetiza el 90% de los fosfolípidos. Estos lípidos sintetizados pasan a sangre, transportados por las lipoproteínas hasta los tejidos. Allí son almacenados (tejido adiposo) o utilizados para obtener energía, formar estructuras celulares o en otros procesos metabólicos.



-Síntesis de colesterol: el 80% se transforma en ácido cólico y es excretado en la bilis. El resto de colesterol es transportado por las lipoproteínas, en el plasma y

utilizado en el organismo para la síntesis de estructuras celulares (sobre todo membranas), hormonas suprarrenales y sexuales o como mecanismo de defensa de la piel.

-Síntesis de cuerpos cetónicos: a partir de ácidos grasos (cetogénesis). Estos cuerpos cetónicos (ácido acético, β -hidroxibutirato y acetona) son una fuente de energía alternativa a la glucosa. La cetosis aparece en situaciones de déficit de hidratos de carbono o ausencia de insulina (diabéticos).

Metabolismo proteico

El hígado es el órgano regulador de los aminoácidos disponibles en la circulación general.

La mayoría de los aminoácidos son catabolizados, otros se emplean para la síntesis de nuevas proteínas y una pequeña parte pasan a la circulación como aminoácidos libres. No existe un sistema específico de almacenamiento de aminoácidos, sino que el equilibrio entre síntesis y degradación de las proteínas corporales (especialmente de músculo e hígado) regula los niveles de aminoácidos según las necesidades.

En el hígado, los aminoácidos son sometidos a procesos de:

-Transaminación: para la síntesis de proteínas, tanto estructurales, enzimas, radicales hemo como el 90% de proteínas plasmáticas (albúmina, globulinas (excepto las γ -globulinas), fibrinógeno, protrombina, factores de coagulación, proteínas de transporte (ceruloplasmina, transferrina, haptoglobina, lipoproteínas (principalmente VLDL), proteína C reactiva, factores de crecimientos, amiloide sérico A, ferritina). También puede sintetizar aminoácidos no esenciales.

-Desaminación: para la obtención de energía, mediante la conversión de la parte no nitrogenada en moléculas de carbohidratos o lípidos, que serán almacenados en forma de glucógeno y grasas o utilizados en el ciclo de Krebs.

El nitrógeno (NH_3) excedente proveniente de los aminoácidos es transformado en urea. De esta manera se elimina una sustancia que es tóxica, especialmente para el tejido nervioso.

El amoníaco, el cual es un producto tóxico derivado de la acción bacteriana en el tubo digestivo, es convertido en urea por el hepatocito y eliminado por la orina.

Función secretora y excretora

El hígado juega un papel trascendental en la metabolización y/o excreción de fármacos y otras sustancias exógenas, de hormonas (T4, esteroides, aldosterona), es una vía de excreción de calcio, de parte del colesterol de la circulación enterohepática.

En especial contemplamos la secreción biliar con las siguientes funciones: emulsión y solubilización lipídica, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), excreción de metabolitos como los pigmentos biliares y neutralización del pH ácido duodenal.

La bilis se produce en los hepatocitos liberada a los canalículos y conductos biliares, compuesta por: agua y electrolitos; ácidos biliares (cólico y quenodesoxicólico) producidos a partir del colesterol al conjugarse con glicina y taurina; pigmentos biliares (sobre todo bilirrubina que procede del metabolismo del grupo hemo de la hemoglobina); colesterol y fosfolípidos.

La producción diaria de bilis es de 0,15mL/min y puede variar en función de la alimentación, la motilidad intestinal y por el funcionamiento de la vesícula biliar.

Otras

- Catabolismo de hormonas peptídicas (insulina, glucagón, ADH), tiroideas, esteroides gonadales y suprarrenales.
- Síntesis de factores de coagulación: fibrinógeno (I), globulina aceleradora (V) y los factores vitamina-K dependientes (protrombina-II, VII, IX, X)
- Almacenamiento vitaminas y metales: Vitamina A y B12, algo menos Vit D y de hierro en forma de ferritina.
- Producción de IGF1, factor activado por la presencia de Insulina con acción inhibitoria de la hormona de crecimiento GH. Por esto se recomienda no cenar alimentos ricos en carbohidratos (la insulina estimulará la IGF1. Ésta inhibirá la GH y se podrá reparar el organismo por la noche).

Bibliografía

- Braunwald. Harrison 17 ed. Medicina Interna. Mcgraw-Hill-Interamericana.
- Anatomy and Anatomical Surgery of the Liver. Word J. Surg. 6:6, 1982. Atlas Anatomía Sobotta.
- Medicina y cirugía del aparato digestivo, Cascales, P.A.
- <http://higado-med-uaa.blogspot.com>
- Flavia Pedone. Hepatopatías crónicas y soporte nutricional. Mayo 2013. Universidad FASTA. Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Nutrición.
- Blanc JF, Lepreux S, Balaboud C et al. Histophysiologie Hépatique. Encycl Méd Chir. Elsevier, Paris, *Hépatologie* 7-005-A-10, 2002, 13pp.
- Erlinger S. Bile Secretion. In: *Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract*, third ed, W B Saunders, London, 2000, pp 109-120.
- Diana G. Ríos-López*, Yuli Aranda-López, Marcela Sosa-Garrocho y Marina Macías-Silva. La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 23: 1-19, 2020. DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.225.
- Vicente Biendicho Pérez. Zonación hepática y su asociación con la patología metabólica. (Trabajo Fin de Grado. Universidad Zaragoza. Facultad de Medicina. 2017).
- Avances en el Estudio Experimental de la Bioquímica Hepática. Blanca Alicia Delgado Coello, Jaime Mas Oliva. Instituto de Fisiología Celular UNAM. Ciudad de México 2017.
- Jenessa A. Winston and Casey M. Therio. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. Gut microbes. 2020, Vol. 11, 2, 158-171. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1674124>

