

## Introducción

- ⇒ El colesterol es una molécula lipofílica, con su origen inmediato en el escualeno (procedente de dos farnesil pirofosfato). La HMG-CoA reductasa es la **enzima limitante**
- ⇒ El colesterol forma parte de la membrana plasmática fundamentalmente. No se puede vivir sin colesterol.
- ⇒ El colesterol en **exceso** está ligado a aterosclerosis e ictus cerebrales (precipita y se oxida).
- ⇒ Farmacológicamente se bloquea la enzima HMG-CoA reductasa que bloquea la síntesis de novo de colesterol. También se impide que se reutilicen los ácidos biliares, con lo que la célula absorbe el colesterol de la sangre y este disminuye.
- ⇒ Los hepatocitos segregan bilis a los canalículos biliares que se unen en conductos biliares hasta formar el conducto hepático hasta llegar a la vesícula biliar. De esta se libera al colédoco hasta el intestino.
- ⇒ La bilis se segrega continuamente, pero no se libera porque el conducto colédoco está cerrado debido al **esfínter de Oddi**. Cuando comemos, el esfínter se abre y se libera la bilis al intestino.

## Propiedades y composición de la bilis

- ⇒ Es un líquido oscuro a verdoso
- ⇒ El hígado segrega unos 500 ml diarios.
- ⇒ Se acumula en vesícula

Componente	Hígado	Vesícula
Agua	95-97%	80-90%
Sales biliares	1-2%	6-10%
Colesterol	0.2-0.4%	0.5-5%
Fosfolípidos	2-3%	4-5%
Pigmentos		
Sales		

## Funciones de la bilis

- ⇒ Dos funciones: digestiva y excretora
  - ⇒ Digestiva: Las sales biliares junto con los fosfolípidos son moléculas anfipáticas que facilitan la emulsión de los ácidos grasos de cadena larga y los mono y diacil-glicéridos resultantes de la acción de las lipasas intestinales, formando micelas.
    - ⇒ La ausencia de sales biliares impide la absorción de las grasas (heces blanquecinas y con esteatorrea).
  - ⇒ Excretora. Por la bilis se eliminan muchos compuestos resultantes del catabolismo de los xenobióticos

## Formación de los ácidos biliares

- ⇒ Se oxida el colesterol
- ⇒ Para aumentar la solubilidad se unen aminoácidos
  - ⇒ Glicina: forma el ácido cólico
  - ⇒ Taurina: forma el ácido quenodesoxicólico
- ⇒ En el intestino sufren una reducción parcial (pierden el aminoácido y un grupo OH). Forman los ácidos secundarios.
- ⇒ Los ácidos secundarios y primarios se reutilizan muy frecuentemente confeccionando el **ciclo entero-hepático**. Se reaprovechan de la misma manera que el colesterol.

## Metabolismo del grupo hemo

- ⇒ La bilis tiene un color verde amarillento debido a la bilirrubina: producto de degradación de la hemoglobina.
- ⇒ Los hematíes son fagocitados por los macrófagos a los 120 días (normalmente), en el bazo.
- ⇒ Cuando un macrófago destruye el hematíe y queda el grupo hemo (hierro [Fe<sup>2+</sup>] y proteínas) este se oxida y se abre la cadena mediante una **Hemo-oxigenasa**.
  - ⇒ De esta manera se pierde el hierro [Fe<sup>2+</sup>] formando biliverdina.

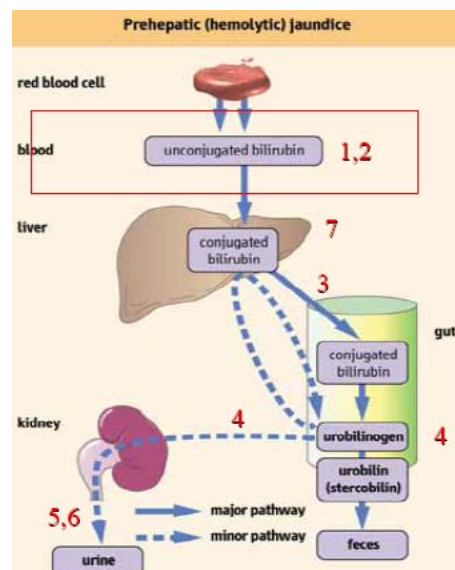
- ⇒ La biliverdina se reduce a bilirrubina.
- ⇒ De los macrófagos sale pues bilirrubina **no conjugada** y viaja a los hepatocitos unida a albúmina.
- ⇒ Los hepatocitos reciben la bilirrubina no conjugada que se une con la **ligandina** y posteriormente unen dos moléculas de ácido glucurónico y liberando la molécula al intestino.
  - ⇒ Conjugación de la bilirrubina con ácido glucurónico
    - ⇒ Dado que la bilirrubina libre es muy insoluble en agua, requiere ser modificada con el fin de facilitar su eliminación del organismo (bilirrubina indirecta).
    - ⇒ La bilirrubina es conjugada por los hepatocitos con dos moléculas de ácido glucurónico. El enzima que lo cataliza es la UDP-glucuronil transferasa (UGT 1A1) que utiliza como donador UPP-glucoronato.
    - ⇒ Este se origina por oxidación de la UDP-G.
    - ⇒ La bilirrubina conjugada es muy soluble. Se le denomina también, bilirrubina directa.
- ⇒ Las bacterias forman **urobilinógeno** y **urobilina** que pasan al hígado y después van al riñón, eliminándolas por orina.
- ⇒ El **urobilinógeno** y la **urobilina** pasan a **estercobilina** que se elimina por las heces.
- ⇒ En el adulto sano la eliminación diaria de urobilinógeno por orina es <5mg/día. Se incrementa en enfermedades con un catabolismo alto de la hemoglobina (anemia falciforme, talasemias, anemia hemolítica).
- ⇒ Si el hígado no funciona bien, el pigmento no se elimina y se produce **ictericia**.
  - ⇒ **ICTERICIA**: Es una coloración amarillenta de la piel y de las membranas mucosas perceptible en la esclerótica del ojo que es consecuencia de una acumulación de bilirrubina en el suero

## Alteraciones en los niveles de bilirrubina en sangre

- ⇒ Un aumento de la bilirrubina le confiere al suero un intenso color amarillo, que también es visible en el individuo (esclerótica del ojo y piel): ictericia
- ⇒ Dicho aumento puede ser debido a una obstrucción que impide el normal flujo biliar de naturaleza intra o extrahepática
- ⇒ La ictericia obstructiva extrahepática es generalmente debida a la formación de cálculos biliares que obstruyen el colédoco. También puede aparecer por una compresión del conducto (cáncer de cabeza de páncreas). Se caracteriza por una elevación de la bilirrubina conjugada en suero.
- ⇒ Una colestasis intrahepática puede tener su origen en cualquiera de las etapas de captación, conjugación o excreción de la bilirrubina conjugada por el hepatocito, así como a una obstrucción del árbol biliar. Dependiendo de cual de las etapas se ve afectada puede aumentar la bilirrubina no conjugada, la conjugada o ambas
- ⇒ Una anemia hemolítica (ruptura masiva de hematies) es causa también de ictericia. En estos casos, es característico el aumento de la hemoglobina no conjugada.

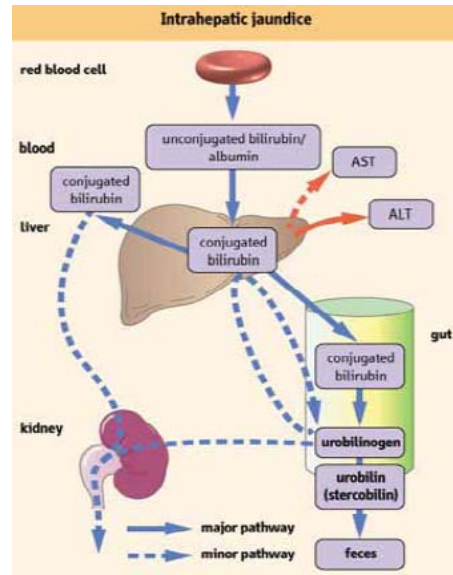
## Ictericia

- ⇒ Existen tres situaciones:
  - ⇒ **Ictericia pre-hepática:**
    - ⇒ Aumento de la bilirrubina no conjugada en suero
    - ⇒ Niveles muy bajos de bilirrubina conjugada en suero
    - ⇒ Aumento eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
    - ⇒ Mayor formación de urobilinógeno y absorción intestinal
    - ⇒ Elevación del urobilinógeno en orina
    - ⇒ Ausencia de bilirrubina conjugada en orina
    - ⇒ No hay elevación de marcadores hepáticos



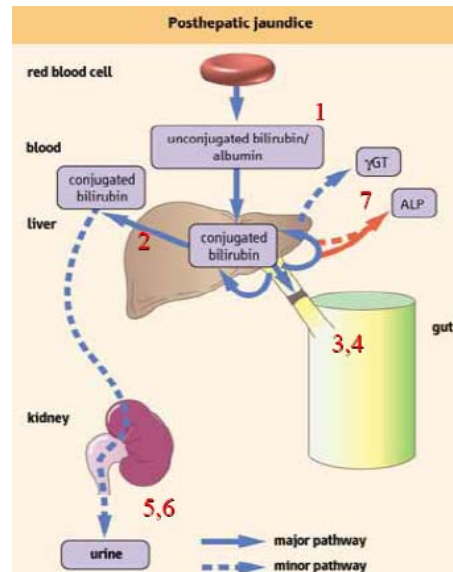
⇒ **Ictericia intrahepática**

- ⇒ Consecuencia de que la captación (no conjugada), conjugación (no conjugada) o excreción (conjugada) estén alteradas.
- ⇒ Disfunción hepática (funciones metabólicas incorrectas) aumenta la bilirrubina conjugada en sangre (hepatitis, cirrosis, atresia biliar...)
- ⇒ Obstrucción intrahepática
- ⇒ Nivel alto de la bilirrubina no conjugada en suero (A)
- ⇒ Aumento de la bilirrubina conjugada en suero (A,C)
- ⇒ Menor eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino (A,B,C)
- ⇒ Menor formación de urobilinógeno y absorción intestinal (A,B,C)
- ⇒ Menos urobilinógeno en orina (A,B,C)
- ⇒ Aumento de bilirrubina conjugada en orina (B,C)
- ⇒ Aumento marcadores hepáticos (B,C)



⇒ **Ictericia posthepática u obstructiva**

- ⇒ Obstrucción del canal hepático, cístico o colédoco. No existen ácidos biliares en heces ni urobilinógeno.
- ⇒ Niveles normales (bajos) de bilirrubina no conjugada en suero
- ⇒ Niveles elevados de bilirrubina conjugada en suero
- ⇒ Poca eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
- ⇒ Escasa formación de urobilinógeno y absorción intestinal
- ⇒ Bilirrubina conjugada en orina elevada
- ⇒ Disminución del urobilinógeno en orina
- ⇒ Aumento de  $\gamma$ -GT y ALP

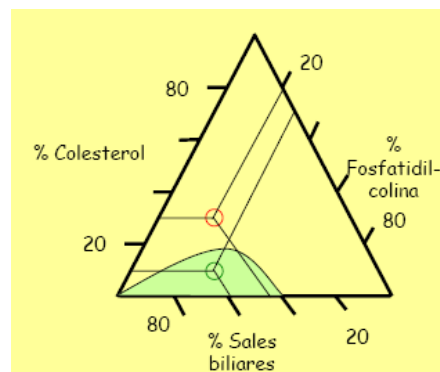


**Composición de la bilis y potencial litogénico**

⇒ Solo la bilis que posee una determinada composición (expresada como % de sus tres componentes principales), permanece en solución (área sombreada; por ejemplo la señalada en verde). Bilis con otras composiciones (señalada en rojo), son inestables, tienden a precipitar. Son por tanto litogénicas.

⇒ **Tipos de cálculos:**

- ⇒ Colesterol (75%)
- ⇒ Pigmentarios, bilirrubina no conjugada (25%)



- ⇒ La composición de la bilis puede variar un poco sus concentraciones y convertirse en bilis potencialmente litogénica.
- ⇒ Hay individuos que tienen tendencia a generar piedras de consistencia blanda.
  - ⇒ La situación problemática es la que posee piedras pequeñas que pasan al conducto colédoco y se atascan en la ampolla de Váter. Si se atasca, la bilis pasa al páncreas (**pancreatitis aguda**). La bilis destruye las células del páncreas y se rompen, las enzimas proteolíticas se liberan y se activan produciendo una agresión de **feed-back** positiva en las células pancreáticas:
    - ⇒ INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: extirpar la vesícula. Control de la dieta disminuyendo el aporte de grasas.
    - ⇒ DESTRUCCIÓN DE LAS PIEDRAS (**litotricia**): en el riñón se destruyen bien con ondas sonoras, pero son frágiles y duras. En la vesícula biliar, debido a su consistencia blanda, no se rompen tan bien y pueden causar problemas.