

Prof. Juan José Gagliardino
Profesor adjunto con dedicación exclusiva
Instituto de Fisiología

FUNCION BILIGENICA DEL HIGADO

Siendo el tema general de esta publicación las ictericias, hemos creído conveniente circunscribir esta actualización a la función biligénica del hígado. Es menester aclarar que el tema no ha sido agotado, sino que tan sólo hemos considerado aquellos puntos que pueden haber experimentado algún claro avance más allá del descrito en los textos clásicos de Fisiología. También en lo posible hemos evitado el empleo de fórmulas químicas fácilmente consultables en un buen libro de Bioquímica.

FUNCIONES DE LA BILIS

La bilis cumple numerosas funciones, a las cuales arbitrariamente podríamos calificar como de absorción y excreción.

Absorción: Es consecuencia de su acción detergente a nivel de las grasas, produciendo su dispersión micelar y favoreciendo de esa manera un ataque más efectivo por parte de las enzimas lipolíticas. Secundariamente a esta acción se derivan otras que son también importantes. Tal el caso de la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K. A través de una correcta absorción de vitamina A participa entonces en la adaptación para la visión nocturna (ciclo de la rodopsina). Derivada de la absorción de vitamina D participa en la regulación del metabolismo fosfocálcico, lo que se complementa con el hecho de que una malabsorción grasa se acompaña de formación de jabones de calcio con pérdida del mismo. A través de la vitamina E la bilis participa en reacciones que se relacionan con el metabolismo del colágeno y en una controvertida acción sobre la espermatogénesis. Finalmente, su relación con la vitamina K la hace participar en la síntesis de proteínas de la coagulación.

Excreción: también a este nivel las funciones son múltiples y diversas. Como se explicará más adelante, a través de la bilis se produce la excreción directa del colesterol, como así también de sus residuos catabólicos más importantes que son los ácidos biliares. Algo similar ocurre con los grupos Hem que son eliminados previa conversión en bilirrubina. Se ha agregado a esta nómina de metabolitos la excreción de algunas hormonas. Así por ejemplo dos hormonas polipeptídicas, la insulina y el glucagon, se han podido detectar por medio del radioinmunoanálisis en la bilis. Sus concentraciones son variables y guardan estrecha relación con los hallados en sangre, sugiriéndose la posibilidad de que participen de esa manera en la regulación de los niveles circulantes de ambas hormonas.

BILIRRUBINA

La producción diaria de bilirrubina en el hombre oscila alrededor de 250-300 mg y procede de la metabolización de grupos Hem del organismo.⁽⁷⁾ El 85 % de estos grupos Hem proviene de la degradación de la hemoglobina circulante; el 15 % restante de otras fuentes,⁽⁵⁾ como se indica en la figura 1. Las etapas metabólicas allí indicadas, hasta la formación de bilirrubina, ocurren a nivel del sistema retículo-endotelial del bazo, hígado y médula ósea, pudiendo ocurrir también a nivel de piel por intermedio de los fagocitos locales. La transformación del Hem en bilirrubina involucra un proceso de ruptura de su estructura cíclica, pérdida de hierro y una oxidación y reducción secuenciales. La bilirrubina así formada, denominada bilirrubina no conjugada (bilirrubina indirecta clásica), es relativamente insoluble en agua a pH 7,4. Por este motivo, al pasar al plasma, se la encuentra ligada principalmente a la albúmina y en menor proporción a una betalipoproteína. Transportada de esa manera, llega al hígado y a nivel del polo hemático del hepatocito es transferida al interior. Este pasaje de la bilirrubina a través de la membrana hepatocítica sería efectuada por medio de un transportador específico no fácilmente saturable. Ya en el interior del hepatocito, la bilirrubina no permanece libre, sino que su transporte intracitoplasmático es efectuado por dos fracciones proteicas denominadas proteínas Y y Z (ligandinas).⁽⁵⁾ Ambas fracciones demuestran gran afinidad por la bilirrubina, pero son también capaces de ligar otras sustancias como bromosulfonftaleína y verde de indocianina. Mientras que la proteína Z ha sido aislada de tejidos extrahepáticos como la mucosa intestinal, la proteína Y parece privativa del hepatocito. Ninguna de las dos fracciones ha sido aislada en el sistema reticuloendotelial. Algunos agentes como el fenobarbital son capaces de incrementar la concentración citoplasmática de la fracción Y.⁽⁵⁾ La bilirrubina no conjugada es conjugada principalmente con dos moléculas de ácido glucurónico y en menor proporción con ácido sulfúrico. Esta última no parece ser importante en el hombre. La conjugación con ácido glucurónico es controlada por una enzima, la glucuroniltransferasa, como está indicado en la figura 1. Como esta transferasa conjuga también otras sustancias como tiroxina, esteroides, amins, etc., se ha sugerido la existencia de diversas isoenzimas. Existe también en los hepatocitos una enzima, la betaglucuronidasa, capaz de revertir este proceso, produciendo bilirrubina no conjugada. La actividad de esta enzima se halla exacerbada en algunos tipos de colestasis.⁽⁸⁾

El diglucuronidato de bilirrubina (también llamada bilirrubina directa) es finalmente excretado en forma activa (mecanismo dependiente de la provisión de energía) hacia el canalículo biliar.⁽¹³⁾ Este proceso actúa con un amplio margen de reserva. Sin embargo, considerando todas las etapas que experimenta la bilirrubina desde el ingreso hasta su salida del hepatocito (captación, conjugación y excreción), es la excreción la más fácil de saturar y por consiguiente puede considerárselas como limitante del pasaje de bilirrubina a través del hepatocito.

Llegada la bilirrubina conjugada al intestino, es sometida a la acción de las bacterias intestinales, en particular los microorganismos coliformes, donde por deconjugación y reducción progresiva es transformada en estercobilinógeno.⁽⁹⁾ Este pigmento sigue tres caminos diferentes:

- parcialmente es absorbido, fijado, transformado y reexcretado por la bilis, constituyendo el ciclo enterohepático de la bilirrubina;
- una pequeña fracción es absorbida y eliminada por la orina como urobilinógeno (hasta 4 mg/día);

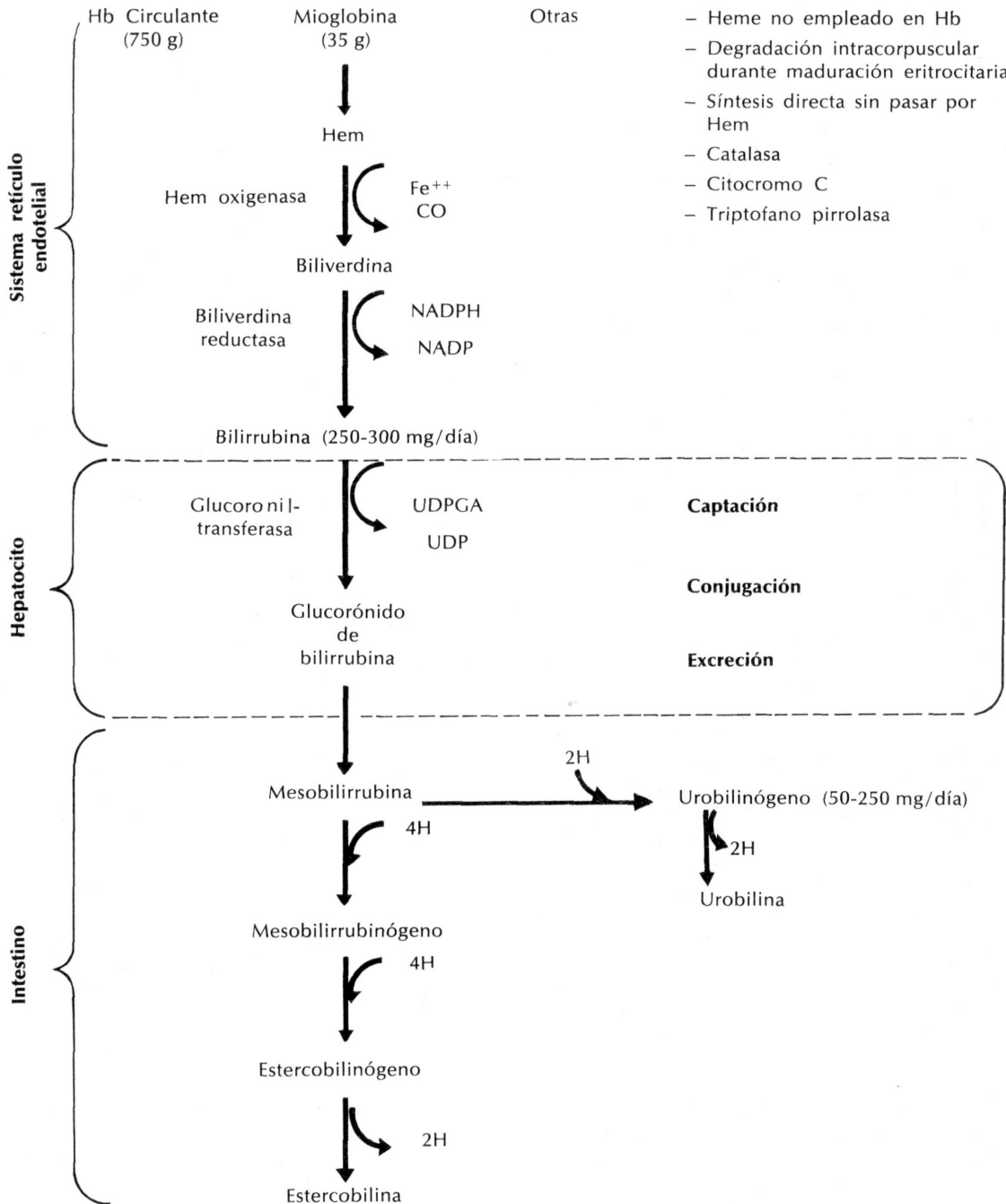


Figura 1

– la mayor parte (100-200 mg diarios) se excreta por las heces, dándole a las mismas el color pardusco al ser oxidadas a estercobilina.

en el hombre la vía catabólica y la forma de excreción más importante del mismo.⁽⁸⁾

En la figura 2 se han esquematizado las distintas etapas metabólicas que llevan a su formación. Los ácidos biliares sintetizados por el hepatocito son el cólico y el quenodesoxicólico,^(6, 17) por lo que se los denomina ácidos primarios. Posteriormente, por acción de las bacterias intestinales, se for-

ACIDOS BILIARES

Los ácidos biliares son compuestos formados en el hígado a partir del colesterol representando

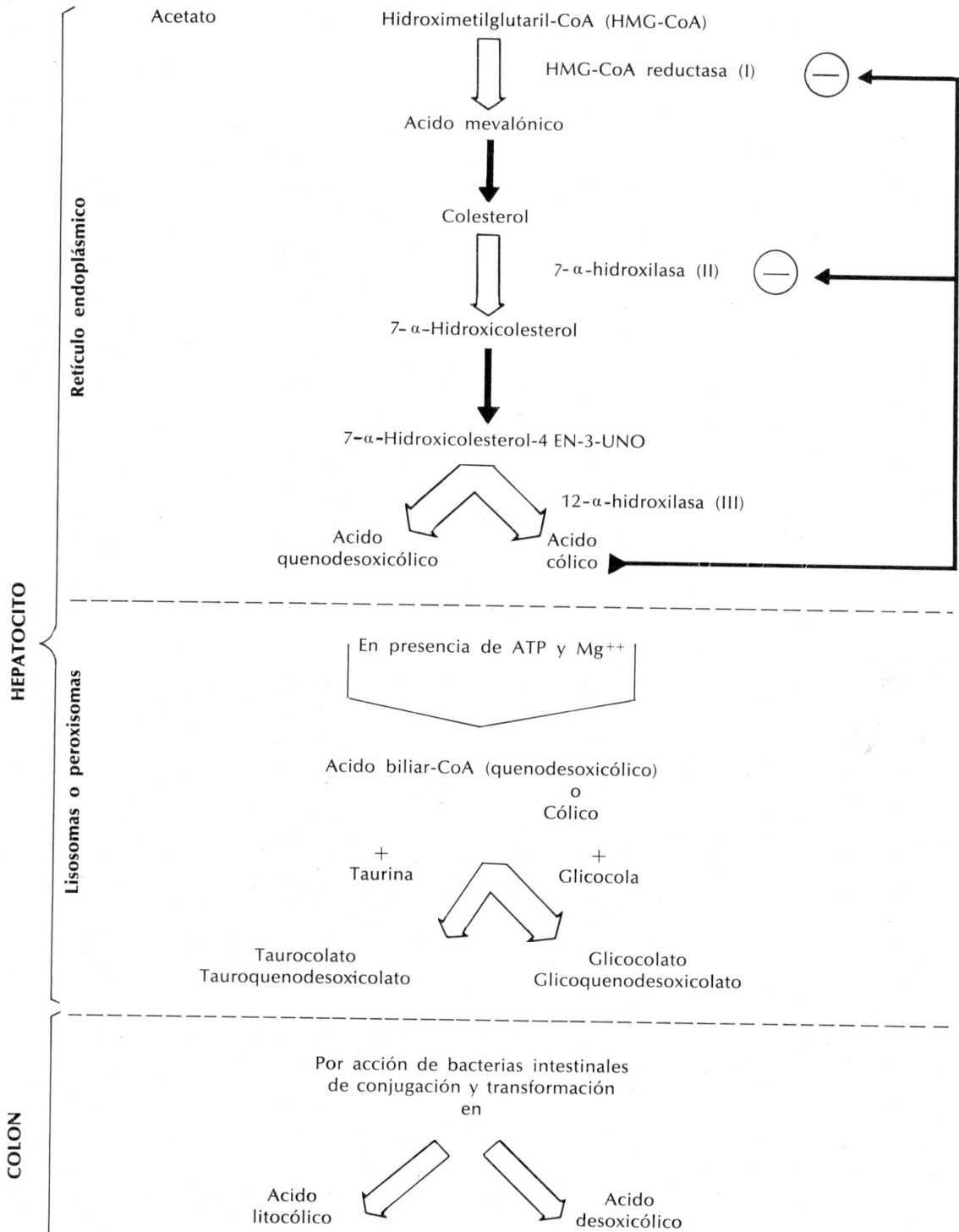


Figura 2

man el desoxicólico y el litocólico, respectivamente, a los que se denomina secundarios. La proporción en que se encuentran en la bilis se indica en la Tabla 1:

Tabla 1

ácido cólico 40 %	-	quenodesoxicólico 40 %
desoxicólico 18 %	-	litocólico 2 %

Como puede verse en la figura 2, en la biosíntesis de ácidos biliares habría tres reacciones limitantes: la primera a nivel de la HMG-Coa reductasa, la segunda en la 7-alfa-hidroxilasa y la tercera en la 12-alfa-hidroxilasa.^(12, 15) A nivel de las dos primeras enzimas actuarían los ácidos cólico y quenodesoxicólico (en este orden de efectividad) por un mecanismo de retroalimentación negativa. De esta manera, los ácidos biliares autorregularían su producción a nivel de precursores en una etapa previa y luego posterior a la formación de colesterol; las sales biliares regularían así también la síntesis de colesterol en la célula mucosa (pool intramural) y en el hepatocito (pool hepático).

Una vez sintetizados, los ácidos biliares son conjugados a nivel de lisosomas o de peroxisomas con los aminoácidos glicocola y taurina (relación 3/1 con ellos, acorde con la mayor disponibilidad de glicocola)⁽⁶⁾ antes de ser excretados a la bilis. La excreción del ácido biliar ya conjugado a nivel del polo biliar del hepatocito se haría por intermedio de un transportador.⁽¹³⁾ Una vez en la bilis, pasan al intestino, donde en un 80 % son reabsorbidos activamente en forma conjugada en los 100 a 150 cm finales del intestino delgado por medio de un sistema dependiente de la concentración de Na⁺; el otro 15 % es reabsorbido pasivamente, en su forma libre, en presencia de microorganismos capaces de efectuar la deconjugación.⁽⁶⁾ De esta manera, los ácidos biliares retornan por vía portal al hígado donde son captados, nuevamente conjugados y finalmente reexcretados en la bilis (fig. 3). A este circuito, anatómicamente compuesto por intestino, sangre portal, hígado y vesícula biliar se lo denomina circuito enterohepático.^(3, 10) En el recorrido enterohepático de los ácidos biliares el hepatocito juega un doble rol activo que vale la pena describir. A nivel sinusoidal, el hepatocito posee un mecanismo activo de captación no bien definido, pero que podría tratarse de un transportador de membrana o bien de simple difusión combinada con la ligadura intracitoplasmática a una proteína transportadora. Se ha determinado la cinética de esta reacción y se ha visto que usando la ecuación de Michaelis-Menten la velocidad máxima (V_m) es de alrededor de 30 nmol/seg/g de hígado, siendo su constante media de saturación (K_m) de alrededor de 90 nmol/g. Este mecanismo opera, en condiciones fisiológicas, muy por debajo de su capacidad de saturación.⁽¹³⁾ Es interesante destacar que esta captación es selectiva, siendo mayor para los ácidos biliares conjugados que para los no conjugados y también mayor para los trihidroxilados (cólico y quenodesoxicólico) que para los dihidroxilados (desoxicólico). Desde el hepatocito, los ácidos biliares son excretados en el polo biliar por un mecanismo en el que también participa un transportador. La capacidad de

este sistema excretor es unas diez veces menor que el de captación (3,24 nmol/seg/g contra 32,5 nmol/seg/g de hígado, respectivamente).⁽¹³⁾ Por consiguiente, queda claro que la excreción es la etapa limitante en el pasaje de ácidos biliares a través del hepatocito durante el ciclo enterohepático. Una vez en el canalículo, los ácidos biliares no pueden normalmente volver a entrar al hepatocito, creando por consiguiente un gradiente osmótico que atrae hacia el canalículo agua y electrólitos.⁽⁸⁾ La retrodifusión de ácidos biliares puede suceder en condiciones patológicas o ser inducido por sustancias tales como estrógenos, anticonceptivos y durante el embarazo.⁽⁸⁾

La cantidad de ácidos biliares que se encuentran en el circuito enterohepático antes descrito, oscila entre 2-3 g y constituye el fondo común total de ácidos biliares. Este fondo común, de acuerdo con la periodicidad de las ingestas, circula unas 6 a 8 veces en el lapso de 24 hs., lo que

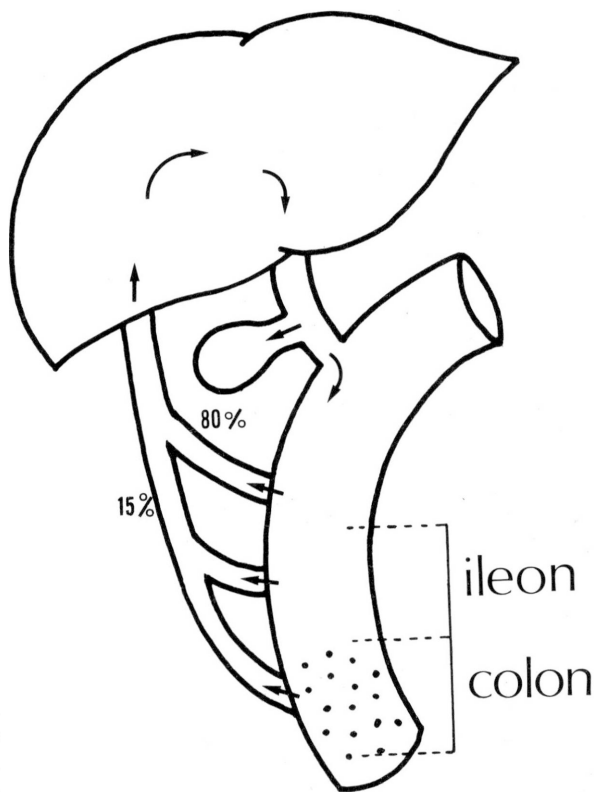


Figura 3. Esquema del ciclo enterohepático. Los puntos representan la presencia de bacterias colónicas.

significa un circulante de 20-25 g diarios de ácidos biliares. Durante el ayuno nocturno, el fondo común de ácidos biliares es secuestrado en la vesícula. Se ha calculado que la síntesis diaria de ácidos biliares es idéntica a su pérdida por vía intestinal, siendo esta cifra de 400 a 600 mg. Por lo tanto, el fondo común total de ácidos biliares permanece estable, dependiendo de un correcto equilibrio entre síntesis y pérdida intestinal; y en consecuencia, habría dos mecanismos para producir una disminución del fondo común: una síntesis deficiente o una pérdida excesiva no

compensada. Esta última causa parece ser la más probable en casos de litiasis, ya que la primera no ha podido constatarse en pacientes litiasicos.⁽¹⁰⁾ Esta homeostasis entre síntesis y pérdida de ácidos biliares es de gran importancia fisiopatológica, ya que su descompensación, con la consecutiva disminución del fondo común, sería el evento inicial en la litogénesis.⁽³⁾ En efecto, se ha comprobado que pacientes con litiasis presentaban un descenso del 45 % en su fondo común.

LIPIDOS BILIARES

Los lípidos biliares de mayor importancia fisiopatológica están representados por el colesterol y un fosfolípido que es la lecitina. Cabe destacar que la presencia de colesterol en la bilis representa un importante mecanismo, junto con la transformación en sales biliares, de excreción de

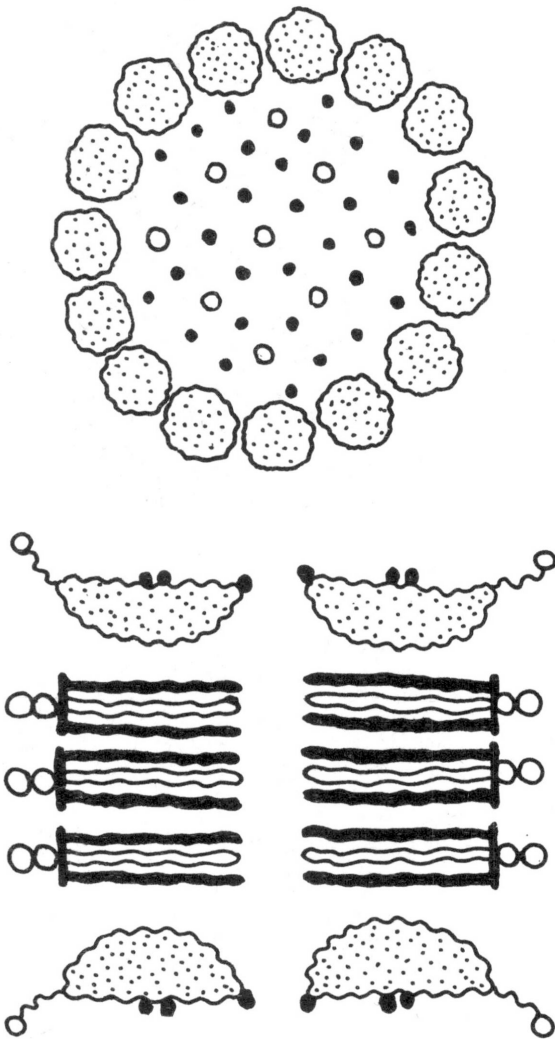


Figura 4. Esquema de un corte transversal (derecha) y longitudinal (izquierda) de una micela biliar. En la parte más externa se han representado las sales biliares mientras que en el centro se encuentran los fosfolípidos (oscuro) y el colesterol (claro).

este esterol. La bilis es la única solución fisiológica del organismo que contiene alta concentración de lípidos y sales biliares con muy pequeña cantidad de proteína. Esto se logra por la formación de micelas mixtas entre sus componentes gracias a la acción detergente de las sales biliares. Estas últimas son sustancias bipolares con un polo hidrófilo representado por un carboxilo y otro hidrófobo representado por el grupo esteroideo.^(4, 11) Cuando se encuentran en un medio acuoso se agrupan formando micelas orientando el grupo hidrófilo hacia el exterior (fig. 4). El interior de la micela, rico en hidrocarburos, es capaz entonces de solubilizar grasas. El agregado a la micela de fosfolípidos, que también poseen un grupo hidrófilo representado por la colina y el fosforilo, incrementa su capacidad solubilizadora. La relación ácido biliar/lecitina en la micela de la bilis es de 2-3/1, y parece ser la óptima. La capacidad detergente de esta micela es de unos 9 moles de colesterol por cada 100 moles de lecitina-ácido biliar. Partiendo de estos conceptos, Admirand y Small⁽¹⁾ idearon un diagrama para determinar las relaciones mutuas del colesterol, lecitina y ácidos biliares en la bilis (fig. 5). En él se representan los porcentajes molares de cada uno de ellos, de tal manera que a partir de tres concentraciones independientes obtenemos un solo punto dentro del triángulo. La línea ABC define la solubilidad máxima del colesterol en una solución ternaria como la bilis. Por debajo de esta línea, el colesterol se encontrará en estado micelar y por consiguiente sin problemas de precipitación. A nivel o por encima de la línea ABC, la bilis en estudio estará saturada de colesterol y por consiguiente en el punto crítico para la litogénesis.⁽⁷⁾

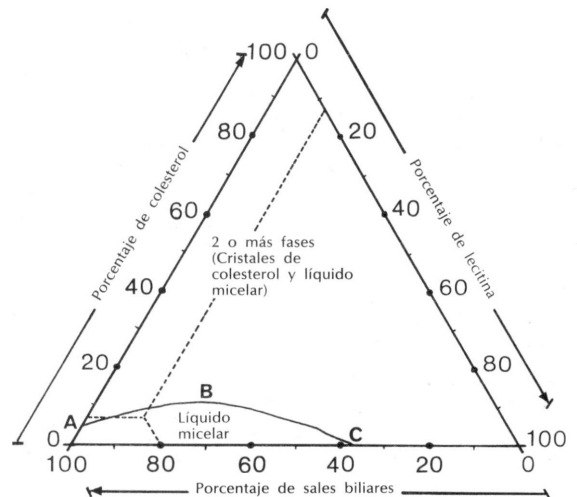


Figura 5. Diagrama de Admirall y Small. Ver explicación en el texto.

La secreción de lípidos biliares por parte del hepatocito guarda relación con la de sales biliares, incrementándose cuando aumenta la concentración de éstos.⁽¹⁴⁾ El efecto opuesto se observa al disminuir la concentración de ácidos biliares. Esta correlación se observa fundamentalmente con los fosfolípidos y en menor proporción con el co-

lesterol, lo que hace pensar que el colesterol es secretado en parte por un mecanismo independiente de la excreción de ácidos biliares.⁽¹⁶⁾ Esta interrelación explica que la concentración de lípidos en la bilis no sea constante y presente variaciones circadianas.⁽²⁾ Así son altas durante el día, en momentos en que el fondo común de sales biliares circula activamente, disminuyendo durante el ayuno nocturno en momentos que dicho fondo común es secuestrado por la vesícula. El mecanismo por el cual los ácidos biliares producen este efecto sobre la secreción de lípidos sería doble, estimulando la síntesis de lecitina e incrementando su incorporación en las micelas mixtas. La relativa independencia de la eliminación de colesterol respecto de la concentración de ácidos biliares explica su precipitación en bilis con un fondo común de ácidos biliares disminuido y una eliminación alta de colesterol. En estos casos, la administración de ácido quenodesoxicólico exógeno, logrando un incremento del fondo común, repondría las condiciones necesarias para que el colesterol retornase al estado micelar. Este principio es el aplicado a la terapia médica de la litiasis colesterínica.

COMPOSICION DE LA BILIS

La bilis humana del conducto hepático presenta la siguiente composición:⁽¹⁸⁾

Tabla II

Agua	97,34 % (96-98 %)
Sólidos totales	2,66 (2,0-4,0)
Ácidos biliares	1,09 (0,42-1,83)
Mucina y pigmentos	0,61 (0,43-0,93)
Lípidos totales	0,34 (0,29-0,42)
Grasa neutra	0,11 (0,04-0,3)
Ácidos grasos	0,11 (0,08-0,14)
Lecitina	0,06 (0,05-0,06)
Colesterol	0,12 (0,08-0,17)
Iones inorgánicos	0,75 (0,58-0,92)

BIBLIOGRAFIA

- ADMIRAND, W. H., y SMALL, D. M.: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J. Clin. Invest.*, 47: 1043, 1968.
- ALLIN, C.; CAHLIN, E., y SCHERSTEN, T.: Relationships between fatty acid patterns of serum, hepatic and biliary lecithins in man. Effect of sucrose feeding. *Biochim. Biophys. Acta*, 296: 518, 1973.
- BALINT, J. A.; BEELEER, D. A., y KYRIAKIDES, E. C.: Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecistectomy. *New Engl. J. Med.*, 289:1213, 1973.
- CAREY, M. O., y SMALL, D. M.: The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile. *Am. J. Med.*, 49:590, 1970.
- FLEISCHNER, G., y ARIAS, I.: Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am. J. Med.*, 49:576, 1970.
- CORIN, J. P., et SOUCIET, G.: Les acides biliaires. *La Nouvelle Press. Méd.*, 1:1425, 1972.
- GANONG, W. F.: Manual de Fisiología Médica. Ed. Manual Moderno, 1971, pág. 421.
- HARDISON, W. G.: Bile salts and the liver. In: Progress in liver diseases. Ed. Popper and Schaffer, Grune & Stratton, New York, 1971, cap. VI, pág. 83.
- HARPER, K. W.; AUSTAD, W. I., y LACK, L.: Enterohepatic cir-Moderno, 1971, pág. 95.
- HEATON, K. W.; AUSTAD, W. I., y LACK, L.: Enterohepatic circulation of C-14 labelled biled salts in disorders of the distal small bowel. *Gastroenterology*, 55:5, 1968.
- HOFFMANN, A. F., y SMALL, D. M.: Detergent properties of bile salts: correlation with physiological functions. *Ann. Rev. Med.*, 18:333, 1967.
- MOSBACH, E. H.: Hepatic synthesis of bile acids. Biochemical steps and mechanisms of rate control. *Arch. Int. Med.*, 130: 478, 1972.
- BAUMGARTNER, G.; REICHEN, J.; VON BERGMANN, K., y PREISIG, R.: Elaboration of hepatocytic bile. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 51:455, 1975.
- SCHERSTEN, T.; NILSSON, S., y CAHLIN, E.: Relationship between the biliary excretion of bile acids and the excretion of water, lecithin and cholesterol in man. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1:242, 1971.
- SCHEFER, S.; HOUSER, S., y LAPAR, V.: Regulatory effects of sterols and bile acids on hepatic 3-hydroxi-3-methyl-glutaryl CoA reductase and cholesterol 7- α -hydroxylase in the rat. *J. Lipid. Res.*, 14:573, 1973.
- SMALLWOOD, R. A.; JABLONSKI, P., y WATTS, J. E.: Intermittent secretion of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *Brit. Med. J.*, 4:263, 1972.
- VLAHCEVIC, Z. R.; MILLER, J. R., y FARRAR, J. T.: Bile acids metabolism in patients with cirrhosis. I: kinetics aspects of colic acid metabolism. *Gastroenterology*, 60:491, 1971.
- WEST, E. S.; TODD, W. R.; MASON, H. S., y VAN BRUGGEN, J. T.: Bioquímica Médica. Ed. Interamericana, 1969, pág. 387.

ELABORACION DE LA BILIS

Nos referiremos aquí exclusivamente a la bilis hepatocítica, dejando de lado la ductular. El flujo de la misma puede determinarse mediante el empleo del eritritol que no es reabsorbido ni excretado en los canalículos biliares. El volumen del mismo tiene una regulación osmótica que depende del transporte y concentración de solutos desde el hepatocito hacia los canalículos biliares. Estos solutos son fundamentalmente dos: los ácidos biliares y el Na⁺.⁽¹³⁾

Flujo dependiente de los ácidos biliares

En condiciones normales es el mecanismo de regulación del flujo de bilis hepatocítica más importante en el hombre. A su vez está condicionado por:

- disponibilidad de ácidos biliares en el hepatocito, provenientes en su mayor parte del ciclo enterohepático;
- de la cinética de transporte de los ácidos biliares a través del hepatocito, descrito en detalle anteriormente;
- del gradiente osmótico creado por los ácidos biliares al ser excretados en el canalículo biliar.

Flujo independiente de los ácidos biliares

Involucra el transporte de Na⁺ por una ATPasa Na⁺ K⁺-dependiente y operaría primordialmente en el polo canalicular del hepatocito. En oposición con el dependiente de ácidos biliares, que está condicionado por el fondo común de ácidos biliares, esta fracción depende primordialmente de la masa total de células hepáticas. Por consiguiente, se encuentra disminuido en casos de atrofia o disminución del parénquima hepático. Es incrementado por inducción de la actividad de ATPasa por distintas sustancias como espironolactomas, pentobarbital y teofilina.