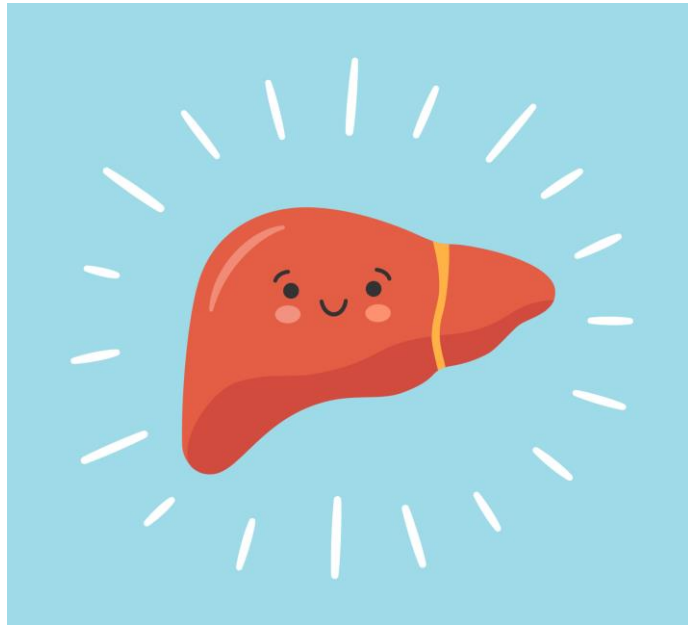




FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

ICBM
INSTITUTO
DE CIENCIAS
BIOMÉDICAS



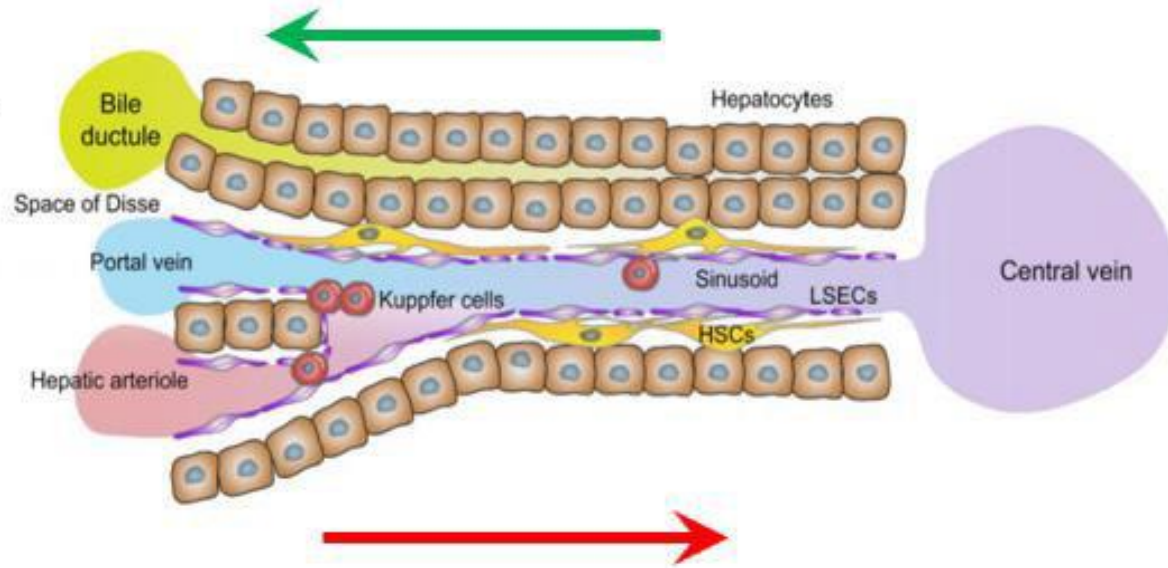
Insuficiencia hepática

Camila Torres

Equipo de Ayudantes Alumnos

Fisiopatología 2022

Fisiología de la función hepática



- Hepatocito: unidad funcional
- Células endoteliales sinusoidales: endotelio fenestrado permite el intercambio de sustancias de variados tamaños con la circulación sistémica (por ej., permite salida de albúmina)
- Células de Kupfer: macrófagos hepáticos
- Células de Ito/ células estrelladas: inmunomoduladoras

Funciones del hígado:

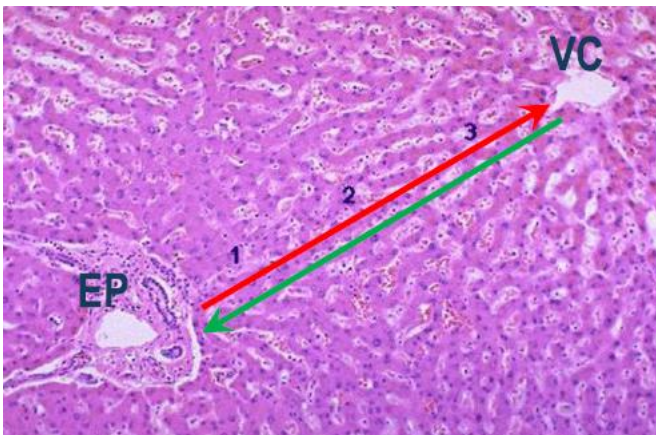
1. **Metabolismo de hidratos de carbono (regulación de la glicemia: glucógeno, gluconeogénesis)**
2. **Metabolismo de lípidos (síntesis de colesterol)**
3. **Síntesis de proteínas (albúmina, globulinas, etc)**
4. **Hemostasia (síntesis de todos los factores de la coagulación, excepto factor VIII)**
5. **Función hormonal (degrada insulina, aldosterona, hormonas sexuales femeninas, síntesis IGF-1)**
6. **Detoxificación de sustancias endógenas (Bil no conjugada, amoniaco NH₃ en el ciclo de la urea), y exógenas (OH, paracetamol)**
7. **Formación de bilis (clave para absorción de grasas y vitaminas liposolubles ADEK)**
8. **Defensa (primera barrera en recibir antígenos provenientes del intestino)**
9. **Almacenamiento (glucógeno, grasas, hierro, folato, B12, vitamina A)**
10. **Hematopoyesis fetal**



Zonas del acino hepático

Sangre: desde espacio porta drena hacia vena central
Bilis: desde canaliculos (peri vena central) drena hacia los espacios porta

Zona 1: mejor oxigenada por el flujo directo, pero más susceptible a tóxicos directos
Zona 3: más susceptible a daño isquémico y a metabolitos tóxicos (generados por enzimas hepáticas)



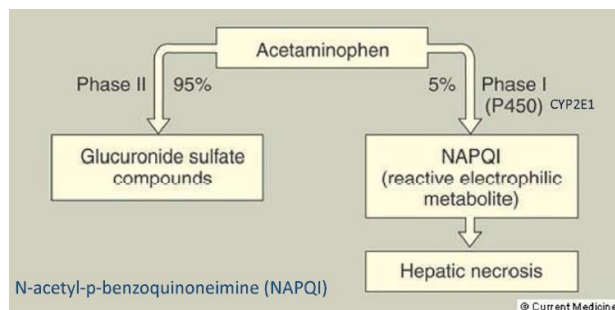
Función de detoxificación

Daño que provoca una sustancia depende de: 1. Naturaleza de la sustancia / 2. Metabolitos que se originan de su procesamiento / 3. Cantidad de sustancia / 4. Tiempo de exposición a la sustancia / 5. Edad, hormonas sexuales, comorbilidad, factores genéticos (polimorfismos CYP450)

Reacciones de detoxificación:

- Tipo 1: metabolización mediada por el sistema CYP450, con diversas reacción de oxidación, hidroxilación, etc. Da lugar a metabolitos intermedios.
- Tipo 2: conjugación, es decir se une una molécula a la sustancia original para modificar sus propiedades.
- Transporte de productos hacia la circulación sanguínea o la bilis, incluso recirculación.

Paracetamol

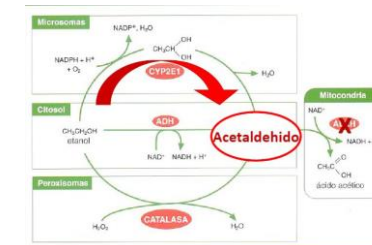


NAPQI es el metabolito responsable de la toxicidad por paracetamol, causa necrosis de hepatocitos. Sólo el 5% sigue esta vía de metabolización, por lo que los efectos se observan a dosis altas (>4 gramos de paracetamol al día).

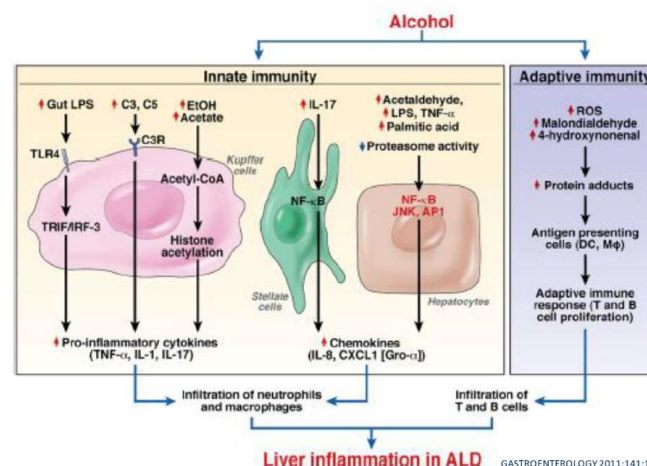
Etanol

Daño directo (citotóxico – inhibición SNC, >400 mg/dl puede ocasionar coma y muerte) + daño indirecto por metabolitos (acetaldehído)

Metabolismo vía: alcohol deshidrogenasa citosol – CYP2E1 microsomal (se induce con consumo crónico) – peroxisoma mediado por catalasa → todas generan acetaldehído como intermediario. **MECANISMOS:**



- NAD se consume en reacción con alcohol deshidrogenasa y genera NADH → desbalance NADH/NAD → daño mitocondrial, con menor actividad ciclo de Krebs, disminución de ATP y aumento de lactato → desbalance energético → estimulación de enzimas lipogénicas + disminución de la oxidación de ácidos grasos → esteatosis hepática



- Acetaldehído forma aductos con proteínas intracelulares → activan las células de Küpfer → inflamación
- Acetaldehído estimula células estrelladas para producir colágeno → favorece la fibrosis
- Alteración del metabolismo de la metionina por la disfunción mitocondrial → disminución de la capacidad para generar glutatión reducido → menores defensas frente a ROS → daño por estrés oxidativo
- OH causa alteración de la permeabilidad intestinal → LPS llega a cél de Küpfer → expresión de NFkB → TNFα → inflamación sistémica

Insuficiencia hepática

Aguda

Causas

VHA, intoxicación por paracetamol, hepatitis alcohólica, hongos silvestres (*Amanita phalloides*), plantas (valeriana), etc.

Consecuencias

Inflamación global y necrosis masiva de hepatocitos → se liberan grandes cantidades de AST/ALT al plasma. La pérdida rápida de función es causa de **riesgo vital**

Crónica

Causas

VHB, VHC, alcoholismo crónico, esteatosis, hepatitis autoinmune, CEP, CBP, enfermedades de depósito (hemocromatosis, Wilson), insuficiencia cardíaca derecha, etc.

Consecuencias

Bandas fibrosas obstaculizan circulación → hipertensión portal
Déficit en síntesis de proteínas → hipoalbuminemia, coagulopatía
Déficit detoxificación → ictericia, encefalopatía, hiperestrogenismo
Vasodilatación sistémica y ↓VAE con activación SRAA (sinusoides producen poco NO, pero células de Kupfer producen mucho NO y endotelio sistémico también)

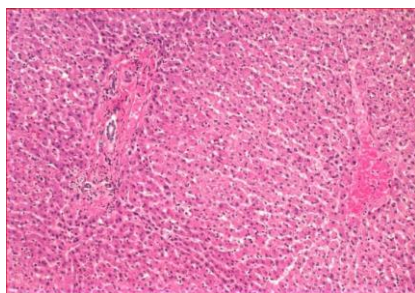
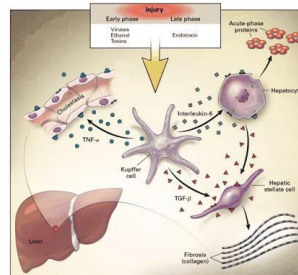
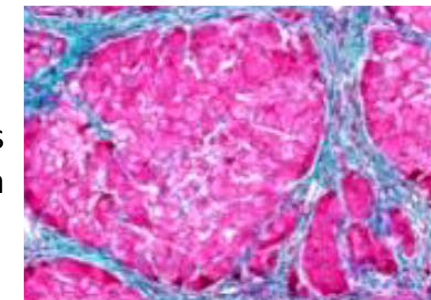
Se forman bandas de tejido fibroso perisinusoidales y entremedio **nódulos de regeneración**, que son hepatocitos proliferando para compensar pérdida de función del órgano. A esta conformación histológica se le conoce como **cirrosis hepática**.

Noxa → activación de **células de Kupfer** → Inflamación y citoquinas

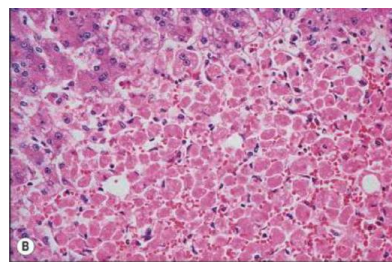
Además activa a las células estrelladas → cambio de fenotipo a fibroblasto (TGFβ) → síntesis de colágeno y **fibrosis**

Además, daño células endoteliales → ↓NO → pérdida de quiescencia de cél estrelladas y de Kupfer

Cirrosis hepática



Hígado normal



Insuf hepática aguda por PCT

(B) Coagulated hepatocytes are shrunken, eosinophilic, more or less rounded and have lost their nuclei. (H&E)
Dra. Emilia Sanhueza R.