

Etanol: catabolismo y efectos metabólicos

I. INTRODUCCION

ENRIQUE PIÑA-GARZA *

Después del agua, la molécula que tal vez cuente con mayor atractivo para el hombre sea la del etanol. Ambas moléculas comparten algunas propiedades físicas y químicas, pero sin lugar a dudas el atractivo original del etanol reside en la respuesta temprana que provoca en el sistema nervioso central humano cuando es ingerido en exceso. La respuesta y sus consecuencias han estrechado los la-

zos del hombre con el etanol desde tiempo inmemorial. No deja de ser interesante que en la naturaleza sólo dos especies manifiestan tanto interés por el etanol: el *Homo sapiens* y el *Saccharomyces cerevisiae*.

Por todos lados hay evidencia del interés humano por el etanol. Tres ejemplos: durante el año 1981 cada número mensual del *Index Medicus* enlistó cerca de 200 artículos en relación con el etanol; el órgano informativo de la Universidad, la Gaceta UNAM que aparece dos veces por semana, publicó artículos sobre el etanol en cuatro números diferentes entre noviembre de 1981 y marzo de 1982; y este es el segundo simposio sobre etanol durante el presente año de labores de la Academia Nacional de Medicina.

De las múltiples interfases hombre-etanol, en esta ocasión se hablará de su catabolismo y de los efectos metabólicos del mismo. Para enfatizar la

Recibido: 6 de julio de 1982.

Aceptado: 13 de octubre de 1982.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 17 de marzo de 1982.

* Académico numerario. Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

importancia del catabolismo del etanol, baste comparar la cantidad de moles ingeridos en 24 horas como nutrimentos (cuadro 1) con los moles de

Cuadro 1. Ingestión diaria de algunos tipos de nutrimentos, calculada en moles.

Nutrimento	Gramos	Peso molecular promedio	Moles
H ₂ O	2 000	18	110
Carbohidratos	250	180	1.4
Grasas	100	275	0.35
Proteínas	75	100 000	0.000 75*
Cl ⁻	3.5	35.5	0.1
Na ⁺	2.3	23	0.1
K ⁺	2.3	39	0.06
Niacina	0.015	121	0.000 1
Tiamina	0.001 5	302	0.000 005

* Calculado como aminoácidos se obtiene un valor aproximado de 0.75 moles.

Cuadro 2. Moles aproximados de etanol contenidos en algunas bebidas.*

Bebida	% de etanol	"Unidad de bebida"	Moles
Pulque	3	Litro	0.6
Cerveza	6	Botella	0.35
Vino	12	Vaso	0.4
Vino	12	Botella	1.6
Tequila	40	Coctel	0.35
Cognac	40	"	0.35
Whisky	40	"	0.35
Ron	40	"	0.35
Vodka	40	"	0.35

* Calculado con base en el porcentaje de etanol en volumen/volumen. Se tomó 46 como peso molecular del etanol y una densidad de 0.8.

etanol contenidos en algunas bebidas alcohólicas (cuadro 2). Como se ve, es muy semejante el número de moles de lípidos, ingeridos en 24 horas con una dieta promedio, al número de moles de etanol contenidos en una cerveza. También son semejantes los moles de carbohidratos, calculados como glucosa, en una dieta diaria promedio y los moles de etanol en una botella de vino de mesa.

Como puede colegirse en estos cálculos, la ingestión de un coctel o de un aperitivo representa la carga de un gran número de moles de etanol. El organismo humano habrá de contar con eficientes mecanismos para degradarlo y para resolver los problemas osmóticos a que dan lugar estos proce-

dos. Por otro lado los datos así presentados estimulan el interés por la investigación, al manifestarse nuestra ignorancia en los casos donde la ingestión crónica de elevadas cantidades de etanol, durante varios años, no desemboca en graves cuadros patológicos. Revisemos la degradación y las consecuencias metabólicas de la deegración de la molécula, que por derecho propio el hombre ha hecho, valga la expresión, la más humana.

II. OXIDACION DEL ETANOL Y SU REPERCUSION METABOLICA

ADOLFO GARCÍA-SAINZ *

Características del etanol como metabolito

El etanol es un componente habitual de la dieta humana. Aunque es producido endógenamente por la flora intestinal, esto ocurre en cantidades minúsculas y es el aporte exógeno el importante. El etanol tiene un valor calórico alto, de aproximadamente 8 kilojoules (7.5 kilocalorías) por gramo, superior al de los carbohidratos y discretamente inferior al de los lípidos. Dado este alto valor calórico, el metabolismo del etanol es responsable de hasta 10 por ciento de las calorías de la dieta humana normal (evidentemente este valor se encuentra matizado por diversos factores culturales y varía de población a población) y puede representar hasta 30-35 por ciento del aporte energético del alcohólico. Es importante hacer notar aquí que el aporte energético proporcionado por el etanol es de "calorías vacías", es decir, que no se acompañan de elementos plásticos esenciales de la dieta. Esto, aunado a los trastornos gastrointestinales que produce el consumo de alcohol, conduce a la desnutrición observada frecuentemente en el alcohólico.

El alcohol es fundamentalmente utilizado por el hígado, quizá en una proporción superior a 90 por ciento. Esto hace que el etanol se convierta en una avalancha energética para el hígado, el cual se ve obligado a manejarla con profundas modificaciones en su metabolismo general. Por otro lado el etanol debe ser metabolizado; sólo 2 a 10 por ciento se elimina como tal por vía renal o pulmonar. No existen en el organismo mecanismos de almacenamiento ni retroalimentación en su oxidación. Esto hace que sean la actividad de las enzimas que lo manejan y la disponibilidad

* Departamento de Bioquímica. Centro de Investigación en Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México.

Cuadro 3. Características del metabolismo del etanol.

- a) Alto valor calórico
- b) Escasa eliminación renal o pulmonar
- c) Falta de un mecanismo de almacenamiento
- d) No hay mecanismo de retroalimentación para su oxidación
- e) Oxidación fundamentalmente hepática

de sus cofactores los que regulen su oxidación. Estos conceptos se encuentran resumidos en el cuadro 3.

Sistema de oxidación

La oxidación del etanol, inicialmente a acetaldehído y posteriormente a acetato, se realiza en dos compartimentos celulares: el citoplasma y la mitocondria. En el citoplasma puede ocurrir en tres sistemas principales: a) el sistema de la alcohol deshidrogenasa; b) el sistema de oxidación microsomal; c) por medio de la catalasa.

El camino de la deshidrogenasa alcohólica, el principal, se encarga de metabolizar prácticamente la totalidad del etanol cuando las concentraciones en sangre son moderadas y más de 70 por ciento cuando son altas. Esta enzima no es específica para el etanol, ya que oxida una serie de alcoholes e incluso está involucrada en la deshidrogenación de esteroides y en la ω -oxidación de los ácidos grasos. La enzima utiliza como coenzima al dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) generándose acetaldehído y dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido ($NADH$). Esta generación y acumulación de equivalentes reductores en forma de $NADH$ es responsable de muchas de las alteraciones metabólicas que el etanol ocasiona.

El sistema de oxidación microsomal ha sido estudiado por bastante tiempo. La primera observación que se hizo sobre este sistema es de tipo morfológico: se observó que en ratas mantenidas con una dieta que contenía etanol ocurría proliferación del sistema microsomal. Estudios bioquímicos posteriores han permitido la caracterización y purificación de los componentes de este sistema, el cual exhibe una K_m relativamente alta y $V_{máx}$ baja. Por tal motivo su contribución a la oxidación del etanol es relativamente pobre cuando los niveles séricos de etanol son bajos, si bien su actividad puede contribuir hasta en 50 por ciento a la oxidación del etanol cuando su concentración sanguínea es alta. Este sistema tiene la ventaja metabólica de que no genera equivalentes reductores, sino que los utiliza en forma de $NADPH$ y genera la coenzima oxidada, acetaldehído y agua. Su importancia en la oxidación del etanol se estima en general como pequeña, pero es necesario tener en cuenta dos consideraciones importantes. Por una parte, al ser inducido por el consumo del tó-

xico, la contribución del sistema aumenta; por otra, no tiene una especificidad grande por el etanol y participa en la oxidación de muchos productos xenobióticos, por lo que la oxidación de ciertos medicamentos es más rápida de lo normal (por inducción del sistema) o más lenta (por competencia con el etanol durante la intoxicación etílica aguda).

La catalasa también es capaz de oxidar el etanol. La participación de esta enzima en el metabolismo del etanol es considerada como casi nula. El principal factor limitante es la producción de peróxido de hidrógeno, que en condiciones basales es extraordinariamente baja.

El acetaldehído generado por cualquiera de estas tres formas de oxidación viaja a la mitocondria, donde una acetaldehído deshidrogenasa lo convierte en acetato con generación de $NADH$. Esta acetaldehído deshidrogenasa no ha podido ser caracterizada con rigor; se han descrito varias enzimas capaces de actuar sobre el acetaldehído con diferentes constantes cinéticas. Por otro lado se desconoce la especificidad absoluta de la enzima, por lo que algunos autores prefieren para ella el nombre de aldehído deshidrogenasa. El $NADH$ formado es utilizado en la mitocondria para la generación de energía o la reducción de metabolitos. El acetato puede ser activado a acetyl-CoA y utilizado ya sea en hígado o en otros tejidos (cuadro 4).

Cuadro 4. Sistemas de oxidación del etanol.

alcohol deshidrogenasa	
a) Etanol	Acetaldehído
NAD	NADH H
Sistema de oxidación microsomal	
b) Etanol	Acetaldehído
NADPH H + O ₂	NADP + 2 H ₂ O
Catalasa	
c) Etanol	Acetaldehído
H ₂ O ₂	2 H ₂ O
Aldehído deshidrogenasa	
Acetaldehído	Acetato
NAD	NADH H

Compartimentalización de los equivalentes reductores y mecanismos de translocación

Como puede apreciarse en la figura 1, lo que ocasiona el metabolismo del etanol en general es una avalancha de equivalentes reductores en forma de

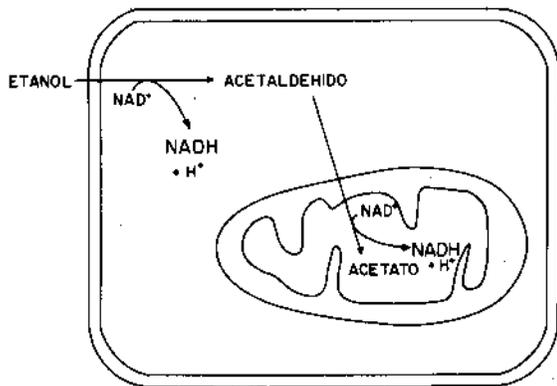


Fig. 1.

NADH en los compartimentos citoplásmico y mitocondrial. La cantidad de NAD^+ intracelular es extraordinariamente pequeña, por lo que para que proceda la oxidación del etanol y la del acetaldehído el NADH formado debe oxidarse para generar NAD^+ y permitir que este acepte los equivalentes reductores. Existe una amplia evidencia en el sentido de que el factor limitante en la oxidación del etanol es la reoxidación de los equivalentes reductores.

Los equivalentes reductores generados en la mitocondria pueden ser utilizados por la cadena respiratoria para la obtención de energía. Generalmente la producción de equivalentes reductores por la aldehído deshidrogenasa supera a la capacidad de utilización y así se produce un desbalance en el estado redox de la mitocondria; por otro lado la oxidación de los equivalentes reductores procedentes del acetaldehído se oxidan en lugar de los que generan otros metabolitos, por ejemplo la oxidación de los ácidos grasos; produciéndose entonces un freno metabólico por acumulación de NADH.

La oxidación del NADH generado por la alcohol deshidrogenasa es más compleja. Por un lado puede reoxidarse donando sus equivalentes reductores al piruvato, dando origen a acidosis láctica; por otro lado el NADH no puede penetrar a la membrana interna de la mitocondria, por lo cual los equivalentes reductores son donados a un metabolito que los transporta. Existen sistemas transportadores de equivalentes reductores llamados lanzaderas o *shuttles*; el de α -glicerofosfato (fig. 2) y el malato-aspartato (fig. 3). El primer sistema es el termodinámicamente más favorecido, pero no parece tener funcionalidad, ya que la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial es muy baja y se convierte en limitante; el segundo ciclo es bidireccional, es decir transloca equivalentes reductores en ambos sentidos y parece ser el principal en el hepatocito.

Estado redox

Desde los estudios iniciales de Hohorst, posterior-

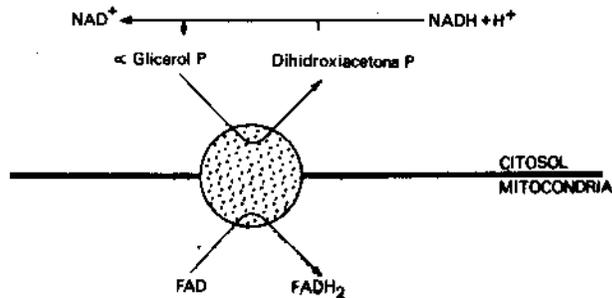


Fig. 2.

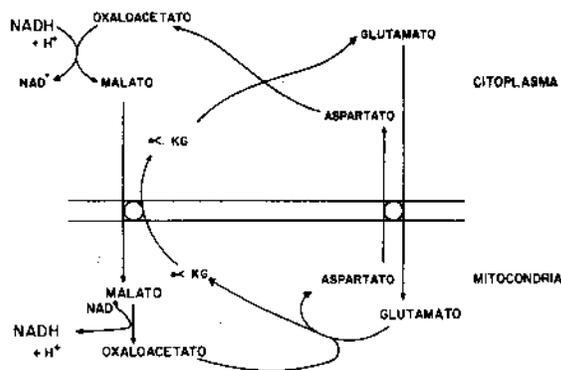


Fig. 3. α KG indica α -cetoglutarato.

mente ampliados por H. A. Krebs y sus colaboradores, sabemos que las deshidrogenasas citoplásmicas generalmente no son enzimas reguladoras y que por lo tanto se encuentran sujetas únicamente a su equilibrio químico en las condiciones termodinámicas existentes en la célula (temperatura, fuerza iónica, pH y otras). Por otro lado, la cantidad de NAD^+ existente es muy pequeña y la fracción "activa", es decir, la que participa en el metabolismo, no es posible medirla químicamente. Sin embargo, conociendo la constante de equilibrio aparente de las deshidrogenasas y sabiendo que existe una sola poza citoplásmica de NAD^+ , es posible calcular la relación entre las formas oxidada y reducida de dicha coenzima, lo que llamamos estado redox. En el compartimento mitocondrial sucede algo similar. Es pertinente hacer notar aquí que hay deshidrogenasas reguladoras, como la piruvato deshidrogenasa o la α -cetoglutarato deshidrogenasa, que se encuentran en una situación de no equilibrio. Las enzimas que se encuentran en equilibrio y cuya constante aparente se conoce son, para el compartimento citoplásmico, la deshidrogenasa láctica y la deshidrogenasa de α -glicerofosfato; para el compartimento mitocondrial, la β -OH butirato deshidrogenasa y la

glutamato deshidrogenasa. Por lo tanto las parejas de oxidorreducción correspondientes (lactato/piruvato, α -glicerofosfato/dihidroxiacetona fosfato, β -OH butirato/acetoacetato, α -cetoglutarato-amoniaco/glutamato) son las que se determinan con mayor frecuencia en los estudios metabólicos.

Efectos del etanol sobre el estado redox

Como es de esperarse, la administración de etanol produce marcados efectos sobre el estado redox en ambos compartimentos celulares. En el compartimento citoplásmico la relación $NAD^+/NADH$ es de aproximadamente 900 y bajo la acción del metabolismo del etanol baja a 175, por acumulación de la forma reducida. En el compartimento mitocondrial la relación $NAD^+/NADH$ es de aproximadamente 20 y desciende, bajo la acción del etanol hasta 8 (cuadro 5).

Repercusión sobre el metabolismo en general

Es claro que al aumentar la proporción de $NADH$ en el citoplasma, los metabolitos oxidados sean convertidos en su pareja reducida. Así el piruvato formado tenderá a convertirse en lactato, dando lugar a una acidosis láctica en el alcohólico. Esta acidosis láctica disminuye la solubilidad de los uratos y dificulta su eliminación renal. Ello explica la frecuente precipitación de una crisis gotosa después de la ingestión de alcohol. Por otro lado, si bien durante los periodos de ayuno la glucemia es mantenida por gluconeogénesis hepática y una parte importante de los esqueletos de carbono de los aminoácidos entran a la gluconeogénesis a nivel del piruvato, cuando el estado redox desvía al piruvato hacia lactato estos esqueletos de carbono no son utilizados para la formación de glucosa. Este fenómeno pudiera explicar la hipoglucemia que se observa en algunos alcohólicos que por largo tiempo permanecen sin ingerir otra cosa que el alcohol.

El metabolismo lípido se ve fuertemente afectado por el metabolismo del alcohol. Bien es sabido que el consumo de alcohol conduce a un acúmulo de triacilglicéridos en el hígado (hígado grasoso o hepatoesteatosis). Este acúmulo parece deberse a dos factores conjugados. Por un lado se produce vasodilatación del lecho portal, lo cual aumenta la captación hepática de ácidos grasos provenientes de los depósitos. Estos ácidos grasos no pueden ser oxidados, ya que el estado redox mitocondrial frena la β -oxidación y por lo tanto son esterificados con el elevado nivel de α -glicerofosfato que existe por el estado redox citoplásmico (cuadro 5). Por otro lado este hígado grasoso se aúna a un aumento en la producción y liberación de triacilglicéridos a la circulación, ocasionando una hipertriacilgliceroemia.

Aunque la β -oxidación se encuentra disminuida, la acetil coenzima A, generada por este proceso y por la piruvato deshidrogenasa, no es utilizada eficientemente por el ciclo de Krebs, ya que

Cuadro 5. Efecto del etanol sobre el estado redox.

	Control	Etanol
Alfa glicerofosfato (nmol/g)	218	1163
Dihidroxiacetona fosfato (nmol/g)	25	26
$NAD^+/NADH$ (citoplásmico)	869	175
3-hidroxibutirato (μ mol/g)	291	671
Acetoacetato (μ mol/g)	240	223
$NAD^+/NADH$ (mitocondrial)	17	8

el estado reducido de la mitocondria se constituye en un freno. La acetil coenzima A es entonces canalizada hacia la formación de cuerpos cetónicos. La cetoacidosis que se genera se suma a la acidosis láctica.

Daño hepático

En el párrafo previo mencioné la génesis de hígado grasoso por el consumo de etanol. Esta es una alteración aguda del consumo de etanol. Sin embargo, existen alteraciones crónicas de gravedad como son la hepatitis alcohólica y la cirrosis. Mucho se ha discutido la interrelación de estos procesos; las evidencias actuales señalan la generación secuencial de hígado grasoso, hepatitis alcohólica y cirrosis. Sin embargo, los nexos entre ambos procesos y los factores que hacen que un hígado grasoso evolucione hacia la normalidad o hacia la hepatitis y la cirrosis son desconocidos. También mucho se ha discutido acerca de si el etanol es el causante de todos estos problemas o si es la desnutrición que acompaña al alcoholismo, o bien si son los otros componentes de las bebidas alcohólicas. Estudios realizados por el grupo de Lieber en primates han mostrado la generación de hígado grasoso, hepatitis alcohólica y cirrosis por la administración de etanol en la dieta. Esta dieta fue por otro lado suficiente tanto en cantidad como en calidad y bien aceptada por los primates. Estos datos son la demostración experimental de que el etanol *per se* es un hepatotóxico. En México la incidencia de cirrosis hepática es relativamente alta (cuadro 6) y es necesario realizar más investigación tanto básica como clínica sobre estos problemas.

Cuadro 6. Muertes debidas a cirrosis hepática por 100 000 habitantes mayores de 25 años.

Francia	57.2
Portugal	55.1
Italia	52.1
República Federal Alemana	39.6
España	38.3
Estados Unidos	28.6
México	25.2
Japón	21.8
Bélgica	20.5
Canadá	19.6
Polonia	17.2
Noruega	7.6
Holanda	7.4
Inglaterra	5.7

Fuentes: World Health Statistics Annual (1972). Compendio de Estadísticas Vitales SSA (1975).

REFERENCIAS

1. Lieber, C. S.: *Metabolism of ethanol*. En: *Metabolic aspects of alcoholism*. Lieber, C. S. (Ed.) Baltimore, University Park Press, 1977, p. 1.
2. Lieber, C. S. y DeCarli, L. M.: *Metabolic effects of alcohol on the liver*. En *Op. cit.* en 1, p. 31.
3. Hernández-Muñoz, R.; Santamaría, A.; García-Sainz, J. A.; Pífa, E. y Chagoya de Sánchez, V.: *On the mechanism of ethanol-induced fatty liver and its reversibility by adenosine*. Arch. Biochem. Biophys. 190:155, 1978.
4. García-Sainz, J. A.; Hernández-Muñoz, R.; Glender, W.; Pífa, E. y Chagoya de Sánchez, V.: *Effects of adenosine on ethanol-induced modifications of liver metabolism*. Biochem. Pharmacol. 29:1709, 1980.

III. EFECTO DE LA ADENOSINA SOBRE EL METABOLISMO DEL ETANOL

VICTORIA CHAGOYA DE SÁNCHEZ *

Una manifestación clínica de la intoxicación aguda con etanol es la aparición del hígado graso o hepatoesteatosis, que se caracteriza por ser una acumulación reversible de triacilglicéridos (TAG). Este aumento en el contenido de grasa hepática refleja una alteración del equilibrio dinámico que mantiene la concentración de los lípidos hepáticos dentro de los valores normales. Los prin-

Investigación realizada con apoyo parcial del CONACyT (PNCB 1344).

* Departamento de Bioenergética. Centro de Investigación en Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México.

cipales factores que mantienen este equilibrio dinámico son: a) biosíntesis de lípidos; b) consumo como fuente de energía; c) transporte de lípidos de los depósitos al hígado y de movilización de lípidos del hígado a los depósitos.

Así se observa que en condiciones de ayuno (fig. 4), la lipasa hormonosensible del tejido adiposo estimula la lipólisis de los TAG de los depósitos, liberándose glicerol y ácidos grasos. El primero pasa a la circulación y de allí al hígado y a los tejidos extrahepáticos para su utilización. De los ácidos grasos, producto de la lipólisis, una parte se utiliza en la reesterificación en el mismo tejido y otra es transportada por la sangre, para ser utilizada en otros tejidos, para lo cual se requiere que los ácidos grasos sean activados, para formar el acil-derivado de la coenzima A (CoA). Este último es oxidado en la mitocondria generando energía, bióxido de carbono y agua; o bien es esterificado al α -glicerofosfato para la síntesis de TAG y fosfolípidos; este último proceso es particularmente activo en el hígado. Los TAG hepáticos son posteriormente transportados a los depósitos por medio de las lipoproteínas de muy baja densidad, las pre- β . El equilibrio dinámico de estos eventos metabólicos mantendrá los niveles normales de lípidos en el hígado y en la sangre y se ajustará a condiciones fisiológicas, como es el período de ingesta normal.

Una situación que puede considerarse anormal es la presencia, en un momento dado, de una dosis masiva de etanol. En la misma figura 4 se señalan con líneas gruesas los cambios inducidos por el etanol en esta dinámica. Los primeros informes acerca de la hiperlipidemia después de la ingestión de bebidas alcohólicas datan de aproximadamente 50 años y el hecho ha sido ampliamente comprobado por numerosos investigadores. El aumento de lípidos del plasma se refleja principalmente en TAG y en un patrón anormal de lipoproteínas séricas, al haber un incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad o pre- β . Al analizar el efecto del etanol en el metabolismo del tejido adiposo y del hígado se entenderán las modificaciones de la dinámica de lípidos que resultan en la aparición del hígado graso y de la hiperlipidemia.

En el tejido adiposo el etanol inhibe la transformación de glucosa en glicerol de los glicéridos, ejerciendo una acción antilipogénica.¹ Por otra parte, su acción sobre la lipólisis ha sido muy controvertida; varios investigadores señalan un aumento importante de este proceso, que se manifiesta por incremento de glicerol y de ácidos grasos libres en la sangre;^{2,3} pero también existen comunicaciones en el sentido de que no ocurre este cambio después de la administración de etanol.⁴ Es importante recordar al respecto que los niveles de ácidos grasos circulantes son una resultante del aporte debido a la lipólisis del tejido adiposo y de la captación por los otros tejidos, principalmente el hepático. Más demostrativos en relación a este punto son los experimentos de Scheig e Is-selbacher,² quienes demuestran que la composición de los ácidos grasos que constituyen los TAG acumulados en el hígado por acción del etanol

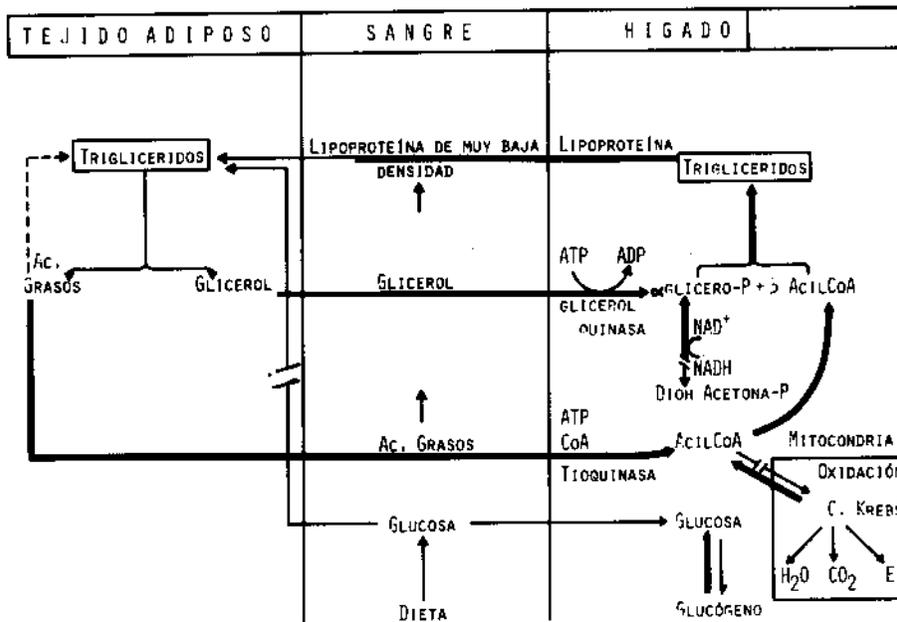


Fig. 4. Dinámica de lípidos entre hígado, sangre y tejido adiposo. Las líneas oscuras representan los pasos estimulados por la presencia del etanol y las líneas con intercepción, los pasos metabólicos disminuidos por la presencia del tóxico. α -glicero-P = alfa glicerofosfato; DIOH Acetona-P = dihidroxiacetona fosfato; CoA = coenzima A.

semeja la de los TAG del tejido adiposo, lo que se explica por aumento en la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo hacia el hepatocito.⁵ Posiblemente este efecto del etanol esté mediado por la acción lipolítica de las catecolaminas, ya que se ha comunicado aumento en la excreción urinaria de tales compuestos después de la ingestión del etanol.^{6,7} Importante al respecto es el hecho de que la suprarrenalectomía o la administración de bloqueadores adrenérgicos impiden la formación del hígado grasoso inducido por el etanol.^{8,9}

El hígado es el sitio que metaboliza cerca de 90 por ciento del etanol. En intoxicaciones agudas la vía principal de su catabolismo es al través de la deshidrogenasa alcohólica, de localización citoplásmica, lo cual depende para su actividad del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+). La actividad enzimática es alta y se acepta que el factor limitante de la oxidación del etanol es la disponibilidad de coenzima oxidada NAD^+ . El metabolismo del etanol modifica marcadamente el estado redox citoplásmico de la pareja de dinucleótidos de nicotinamida y adenina,^{10,11} inclinándolo hacia el lado reducido. Una consecuencia del cambio es la disminución en la disponibilidad de NAD^+ que abate la transformación del α -glicerofosfato a dihidroxiacetona fosfato. Si se considera además que hay una mayor fluencia de glicerol del tejido adiposo, habrá un aumento importante en la poza hepática del α -glicerofosfato. En la mitocondria puede ocurrir una situación semejante, ya que el acetaldehído, formado por la deshidrogenasa alcohólica en el citoplasma, es oxidado en su mayor parte por la deshidrogenasa del acetaldehído mitocondrial, que también es dependiente de NAD^+ y puede ocasionar disminución en la concentración de NAD^+ necesario para la oxidación de los ácidos grasos.¹² La concentración de ácidos

grasos en el hígado debe estar muy elevada en presencia del etanol, ya que se observa mayor afluencia de tales ácidos grasos provenientes del tejido adiposo, inhibición utilizada para obtener energía debido a la presencia de etanol y aumento en su síntesis.¹² El incremento de sustratos, ácidos grasos y α -glicerofosfato producirá un aumento importante en la síntesis de TAG. Se ha descrito que el etanol aumenta la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado,¹³ a las cuales se asocian los triglicéridos para ser transportados a los depósitos. La inducción de estas proteínas es una respuesta al aumento de TAG ya señalado y la explicación de la hiperlipemia postetanolica en la que se encuentran aumentados los TAG plasmáticos y las lipoproteínas pre- β . Este aumento en movilización de TAG hepáticos no es suficiente para mantenerlos dentro de cifras normales, presentándose el acúmulo de estos compuestos y el hígado grasoso.

Es conveniente comentar algunos antecedentes que justifiquen el uso de la adenosina en los estudios del metabolismo del etanol y sus efectos. La adenosina es un nucleósido de adenina que existe normalmente en las células a muy bajas concentraciones, pues tiene un recambio metabólico muy rápido.¹⁴ Como resultado de las investigaciones realizadas en el laboratorio en relación a los efectos de la adenosina en el metabolismo intermedio, surgió la posibilidad que pudiera ser de

utilidad en el proceso de inducción del hígado graso por intoxicación aguda con etanol.

A continuación se enumeran los efectos bioquímicos de la adenosina en el metabolismo intermedio del hígado y del tejido adiposo que impulsaron a utilizarla en este modelo.

1. Aumento de 40 por ciento en la poza de trifosfato de adenosina (ATP) y nucleótidos de adenina y consecuente elevación de la carga energética en la celdilla hepática.¹⁵
2. Aumento de síntesis de glucógeno y de la actividad de la glucógeno sintetasa del hígado.^{16,17}
3. Aumento quíntuple de la lipogénesis en el tejido adiposo del epidídimo.¹⁶
4. Acción antilipolítica de la adenosina *in vitro*.¹⁸
5. Inhibición de la activación y oxidación de los ácidos grasos en el hígado.¹⁹
6. Aumento del estado oxidado de la mitocondria de hígado.²⁰

Los cambios metabólicos que se obtienen por administración de adenosina son opuestos a los descritos para la intoxicación aguda con etanol y resulta muy interesante estudiar su correlación.

Experimental

Se utilizaron ratas macho de 170 a 210 g de peso, ayunadas por 16-20 horas; se les administró el etanol por sonda esófago-gástrica a la dosis de 5 g/kg de peso. Los animales controles recibieron una dosis isocalórica de glucosa por la misma vía. Inmediatamente después de la aplicación de la sonda los animales recibieron una inyección intraperitoneal de solución salina (NaCl al 0.85%) o de adenosina (200 mg/kg peso). Los animales se sacrificaron a distintos tiempos después de la inyección. El detalle del método experimental y del material usado así como los resultados se publicaron con anterioridad.^{21,22}

Resultados

La administración de etanol produce un aumento de TAG hepáticos de casi cuatro veces en relación a los controles, a las ocho horas del tratamiento (fig. 5). La administración simultánea de adenosina bloquea este efecto; las diferencias son estadísticamente significativas a las cuatro y ocho horas de tratamiento ($P < 0.005$ y $P < 0.01$ respectivamente). La adenosina *per se* casi no modifica el contenido hepático de TAG.

Se probó la posibilidad de que la adenosina no sólo evitara la formación del hígado graso inducido, sino que lo revirtiera una vez que ya estaba establecido. Los resultados del cuadro 7 señalan que la adenosina se administró seis horas después del etanol y los animales se sacrificaron dos horas más tarde. Se encontró que el acúmulo de TAG se revierte significativamente después del

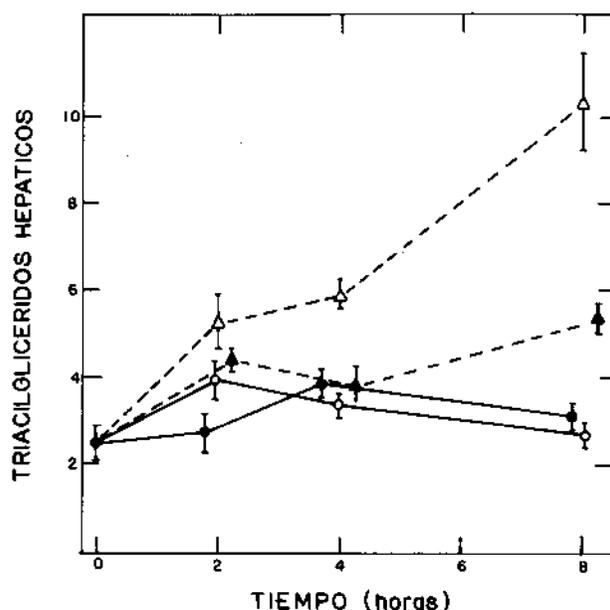


Fig. 5. Concentración de triacilglicéridos a distintos tiempos del tratamiento con etanol y/o adenosina. ○—○, glucosa + salina; ●—●, glucosa + adenosina; △—△, etanol + salina; ◻—◻, etanol + adenosina. La barra vertical representa el error estándar de un promedio de cinco animales.

Cuadro 7. Reversión parcial del hígado graso por etanol con adenosina.

Tratamiento ^a	Triacilglicéridos hepáticos (mg/g peso húmedo)
Glucosa + salina	3.09 ± 0.43 (9)
Glucosa + adenosina	3.34 ± 0.79 (10)
Etanol + salina	12.85 ± 2.16 ^b
Etanol + adenosina	6.95 ± 1.11 ^{c,d}

^a Etanol o glucosa se administraron 8 horas antes del sacrificio y adenosina o salina dos horas antes. Promedios ± error estándar de los animales cuyo número se indica entre paréntesis.

^b $p < 0.001$ comparado con el grupo de glucosa + salina.

^c $p < 0.005$ comparado con el grupo de glucosa + salina.

^d $p < 0.05$ comparado con el grupo de etanol + salina.

tratamiento con adenosina. Considerando que la mayoría de los ácidos grasos acumulados en el hígado grasoso provienen del tejido adiposo y que este proceso se ve favorecido por la acción del etanol, aumentando la movilización de los ácidos grasos de los depósitos,²³ se probó la posibilidad de que la adenosina, con base en su efecto antilipolítico, estuviera impidiendo esta acción del etanol. Los resultados se presentan en el cuadro 8,

Cuadro 8. Efecto del etanol o glucosa y adenosina o salina en los lípidos séricos.^a

	Ac. grasos libres (μ Eq/litro)	Triacilglicéridos (mg/100 ml)
Glucosa + salina	362 \pm 41 (5)	56.1 \pm 6.5 (4)
Glucosa + salina	444 \pm 26 (4)	59.8 \pm 3.7 (4)
Etanol + salina	369 \pm 20 (5)	101.3 \pm 12.8 ^b (6)
Etanol + adenosina	395 \pm 29 (6)	60.9 \pm 3.3 ^c (5)

^a Las determinaciones se hicieron ocho horas después del tratamiento. Los valores representan promedios \pm error estándar del número de observaciones señaladas entre paréntesis.

^b $p < 0.02$ comparado con el grupo de glucosa + salina.

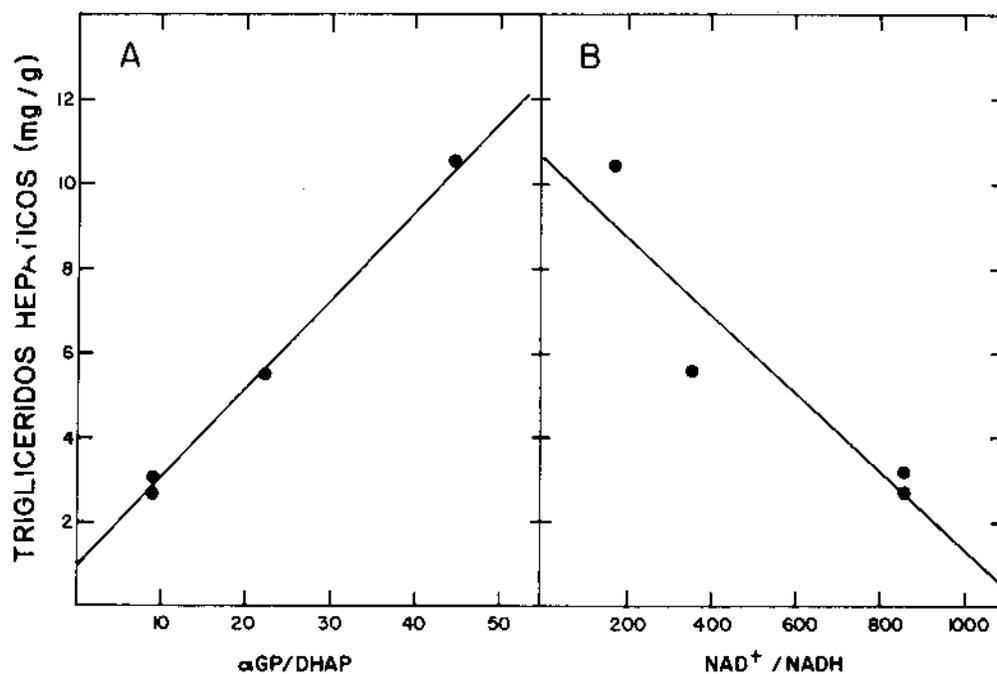
^c $p < 0.02$ comparado con el grupo de glucosa + salina.

en el que se puede ver que no hay cambio significativo en los niveles de ácidos grasos libres del plasma. Los resultados pueden no ser concluyentes, si se considera que el nivel de ácidos grasos plasmáticos va a depender de su liberación del tejido adiposo y de su utilización por los tejidos extrahepáticos, principalmente el hígado. En relación con este punto se ha descrito que el etanol aumenta el flujo sanguíneo en el hígado²⁴ y que ocasiona aumento en la captación de ácidos grasos por el hígado. Con todas estas consideraciones la acción del nucleósido sobre estos parámetros no es fácil de analizar y no se tiene una respuesta clara.

Una posible explicación de la acción de la adenosina, al normalizar los valores de TAG hepáticos después de administrar etanol, es que el nucleósido esté aumentando la movilización de los TAG hepáticos a los depósitos. Se cuantificaron los niveles plasmáticos de TAG, encontrándose el efecto ya descrito para el etanol; pero la adenosina no los aumenta, sino al contrario, los disminuye a sus valores normales, descartándose así esta posible participación de la adenosina.

Uno de los efectos más claros del etanol en el metabolismo hepático es la disminución del estado redox citoplásmico $NAD^+/NADH$. Para valorar el efecto de la adenosina en este parámetro, se calculó la relación $NAD^+/NADH$ a partir de los sustratos oxidado y reducido de la deshidrogenasa

Fig. 6. Correlación entre el estado redox citoplásmico y la cantidad de triglicéridos en el hígado, ocho horas después del tratamiento. Las ecuaciones de regresión y los coeficientes de correlación son: A. $y = 0.21x + 0.94$, $r = 0.99$; B. $y = 0.009x + 10.5$, $r = 0.91$.



Cuadro 9. Efecto del etanol o glucosa y adenosina o salina en el estado redox del citoplasma del hepatocito.^a

Tratamiento	GF* (nmoles/g de peso húmedo)	DHAF**	NAD ⁺ / NADH
Ninguno	184 ± 29 (5)	35.0 ± 7.4 (5)	1456
Glucosa + salina	186 ± 14 (5)	38.6 ± 3.8 (5)	1599
Glucosa + adenosina	188 ± 26 (6)	41.5 ± 1.5 (6)	1694
Etanol + salina	664 ± 87 ^b (6)	33.7 ± 3.9 (6)	390
Etanol + adenosina	420 ± 38 ^{b,c} (5)	40.0 ± 4.8 (5)	733

^a El tiempo de tratamiento fue de dos horas. Los resultados representan el promedio ± error estándar del número de observaciones (entre paréntesis).

^b p < 0.001 comparado con el grupo de glucosa + salina.

^c p < 0.05 comparado con el grupo de etanol + salina.

* glicerofosfato. ** dihidroxiacetona fosfato.

del α -glicerofosfato, así como de su constante de equilibrio. Los resultados se presentan en el cuadro 9, y como se esperaba, la administración de etanol produce un aumento de casi tres veces en los niveles del sustrato reducido, α -glicerofosfato, y en presencia de adenosina se revierte parcialmente el aumento. Al calcular la relación NAD⁺/NADH, se ve que la adenosina sola o la carga de glucosa no afectan la relación NAD⁺/NADH citoplásmica, la cual disminuye de valor con el etanol. En el mismo cuadro 9 se presentan los resultados obtenidos a las dos horas de tratamiento, los cuales fueron los mismos a otros tiempos estudiados.²¹ Los cambios del estado redox del par NAD⁺/NADH, o de la relación α -glicerofosfato/dihidroxiacetona fosfato, desempeñan un papel muy importante en el establecimiento del hígado grasoso inducido por etanol, como lo demuestra la correlación que se observa entre la cantidad de grasa neutra depositada en el hígado y los cambios de la relación NAD⁺/NADH del citoplasma, ocho horas después del tratamiento (fig. 6).

El efecto de la adenosina; inhibiendo la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y produciendo disminución en el nivel de los cuerpos cetónicos plasmáticos, se observa hasta en 77 por ciento en los animales tratados con glucosa y salina y en 54 por ciento en los tratados con etanol.²² En relación a este punto conviene señalar que la inhibición en la oxidación de los ácidos grasos producida por el etanol se acompaña de aumento en la síntesis de TAG, mientras que la observada con la adenosina es simultánea a una inhibición en la formación de TAG.

Es posible que la acción de la adenosina en algunos aspectos del metabolismo del etanol, como por ejemplo los cambios en estado redox del par NAD⁺/NADH citoplásmico, se explican a través de una disminución en la degradación del etanol. Se investigó este punto cuantificando los niveles de

etanol en sangre en los animales tratados con salina y con adenosina, distintos tiempos después del tratamiento. Se observó que la depuración de etanol es 20 por ciento mayor en los animales que fueron tratados con adenosina (fig. 7), además de que ocurre recuperación más rápida de la coordinación motora de estos animales.

Conclusiones

Los resultados permiten concluir que la adenosina es capaz de impedir el hígado grasoso inducido por la intoxicación aguda con etanol y de revertir parcialmente la hepatoesteatosis, una vez que ha quedado establecida por el tratamiento con el etanol.

La acción antilipolítica del nucleósido, mediada probablemente a través de la inhibición en la acción lipolítica de las catecolaminas,¹⁸ no se manifiesta claramente al ser medidos los niveles de los ácidos grasos libres en el plasma (cuadro 8). Sin embargo, es posible que tenga un papel muy importante en el efecto descrito, ya que dada la inhibición en la utilización de los ácidos grasos en el hígado por acción del nucleósido, y si la lipólisis aumentada por el etanol no estuviera disminuida por el nucleósido, habría un incremento muy importante en los ácidos grasos libres circulantes y sólo se observa un pequeño incremento (cuadro 8), sin significado estadístico.

La figura 6 muestra claramente la correlación entre el estado redox citoplásmico de la pareja NAD⁺/NADH y la acumulación de TAG en el hígado; por lo que el nucleósido, al aumentar la relación citoplásmica, está evitando la acumulación de grasa neutra en el hígado. Esto último puede ser el resultado de cuando menos dos efectos de la adenosina. Por un lado se observa que no hay acumulación del sustrato α -glicerofosfato,

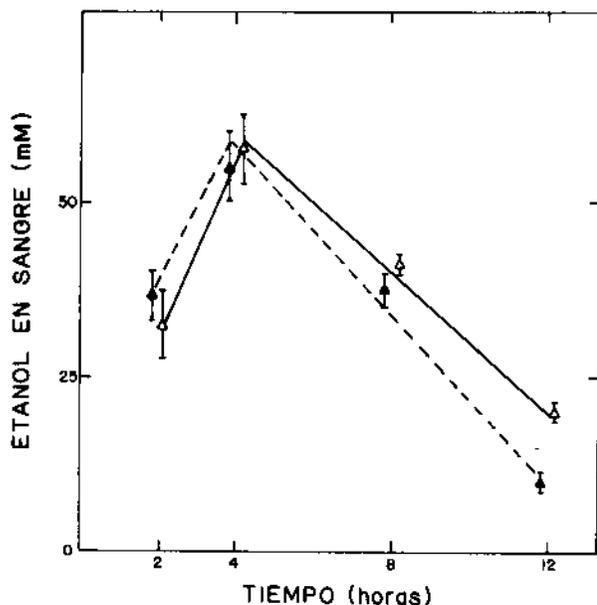


Fig. 7. Concentración de etanol en la sangre de ratas tratadas con salina o adenosina. Las barras verticales representan el error estándar del promedio de cuando menos cuatro animales. El coeficiente de correlación se calculó omitiendo el valor de dos horas. \triangle — \triangle , etanol + salina: $y = 4.7x + 77.3$, $r = 0.94$; \blacklozenge — \blacklozenge , etanol + adenosina: $y = .58x + 80.4$, $r = 0.95$.

ya que al disminuir el estado reducido del citoplasma se favorecerá la utilización del α -glicero-fosfato por otros caminos metabólicos. Por otro lado, la inhibición en la activación de los ácidos grasos producida por la adenosina¹⁹ es fundamental para la posterior utilización de los ácidos grasos, por lo que así la adenosina está disminuyendo la concentración de los derivados acilados de la coenzima A, indispensables para la formación de TAG.

La hiperlipidemia normal en el grupo tratado con etanol y adenosina refleja que al no acumularse los TAG en el hígado, muy probablemente no existió el estímulo inductor para la síntesis aumentada de lipoproteínas de muy baja densidad.

Un aspecto muy interesante de los resultados es el hecho de que la adenosina, además de los efectos descritos, acelera la oxidación del etanol (fig. 4). Esto sugiere que en alguna forma se están utilizando más rápidamente los equivalentes reductores, generados en el citoplasma por acción de la deshidrogenasa alcohólica al actuar sobre el etanol; y en la mitocondria, por acción de la deshidrogenasa del acetaldehído, al oxidar al propio acetaldehído.

REFERENCIAS

1. Scheig, R.: *Effects of ethanol on lipid metabolism in adipose tissue*. Biochim. Biophys. Acta 248:48, 1971.

2. Scheig, R. e Isselbacher, K. J.: *Pathogenesis of ethanol induced fatty liver. III. In vivo and in vitro effects of ethanol on hepatic fatty acid metabolism in rat*. J. Lipid Res. 6:269, 1965.
3. Baraona, E.; Pirola, R. G. y Lieber, C. S.: *Pathogenesis of postprandial hyperlipemia in rat fed ethanol-containing diets*. J. Clin. Invest. 52:269, 1973.
4. Elko, E. E.; Wootes, W. R. y Di Luzio, N. R.: *Alterations and mobilization of lipids in acute ethanol treated rats*. Am. J. Physiol. 201:293, 1961.
5. Lieber, C. S.; Spritz, N. y DeCarli, I. M.: *Role of dietary, adipose and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver*. J. Clin. Invest. 45:51, 1966.
6. Anton, A. H.: *Ethanol and urinary catecholamines in man*. Clin. Pharmacol. Ther. 6:462, 1965.
7. Perman, E. S.: *The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla in man*. Acta Physiol. Scand. 44:241, 1958.
8. Malloev, S. y Bloch, J. L.: *Role of hypophysis and adrenals in fatty infiltration of liver resulting from acute ethanol intoxication*. Am. J. Physiol. 184:29, 1956.
9. Malloev, S.: *Effect of adrenalectomy on ethanol and fat metabolism in the rat*. Am. J. Physiol. 189:428, 1957.
10. Forsander, O. A.; Rähä, N.; Salaspuro, M. y Mäenpää, P.: *Influence of ethanol on the liver metabolism of fed and starved rats*. Biochem. J. 94:259, 1965.
11. Forsander, O. A.; Mäenpää, P. H. y Salaspuro, M. P.: *Influence of ethanol on the lactate/pyruvate and β hydroxybutyrate/acetoacetate ratios in rat liver experiments*. Acta Chem. Scand. 10:1770, 1965.
12. Lieber, C. S. y Schmid, R.: *The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation of hepatic fatty acid synthesis in vitro*. J. Clin. Invest. 40:394, 1961.
13. Scheig, R.: *Ethanol, lipids, and adipose tissue metabolism*. En: *Biochemistry and pharmacology of ethanol*. Majchrowicz, E. y Noble, E. P. (Eds.) Nueva York, Plenum Press, 1970, p. 603.
14. Lerner, M. H. y Lowy, B. A.: *The formation of adenosine in rabbit liver and its possible role as a direct precursor of erythrocyte adenine nucleotides*. J. Biol. Chem. 249:959, 1974.
15. Chagoya de Sánchez, V.; Brunner, A. y Piña, E.: *In vivo modification of the energy charge in the liver cell*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 46:1441, 1972.
16. Chagoya de Sánchez, V. y Piña, E.: *Adenosine a gluconic and lipogenic compound*. FEBS Letters 19:331, 1972.
17. Chagoya de Sánchez V.; Brunner, A.; Sánchez, M. E.; López, C. y Piña, E.: *Utilization of adenosine as a tool in studies on the regulation of the liver glycogen biosynthesis*. Arch. Biochem. Biophys. 160:145, 1974.
18. Dole, V. P.: *Insulin-like actions of ribonucleic acid, adenylic acid and adenosine*. J. Biol. Chem. 237:2758, 1962.
19. Chagoya de Sánchez, V.; Alvarez, P.; Jiménez, B.; Villalobos R. y Piña, E.: *Regulation of fatty acid oxidation by adenosine at the level of its extramitochondrial activation*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 76:804, 1977.
20. Chagoya de Sánchez, V. y Piña, E.: *The redox state of NAD⁺/NADH systems in rat liver during in vivo inhibition of fatty acid oxidation by adenosine*. FEBS Letters, 83:321, 1977.
21. Hernández-Muñoz, R.; Santamaría, A.; García-Sainz, J. A.; Piña, E. y Chagoya de Sánchez, V.: *On the mechanism of ethanol-induced fatty liver and its reversibility by adenosine*. Arch. Biochem. Biophys. 190:155, 1978.
22. García-Sainz, J. A.; Hernández-Muñoz, R.; Glander, W.; Piña, E. y Chagoya de Sánchez, V.: *Effects of adenosine on ethanol induced modifications in liver metabolism in rats treated with allopurinol. Role of hepatic redox state and fatty acid metabolism*. Biochem. Pharmacol. 29:1709, 1980.
23. Maickel, R. P. y Yamada, K.: *Dynamic biochemical processes involved in the production of fatty liver*. En: *Advances in enzyme regulation*. Weber, G. (Eds.) Nueva York, Pergamon Press, 1970, p. 235.
24. Abrams, M. A. y Cooper, C.: *Mechanism of increased hepatic uptake of unesterified fatty acid from serum of ethanol-treated rats*. Biochem. J. 156:47, 1976.

IV. MODELOS EXPERIMENTALES DE HIGADO GRASOSO Y SU POSIBLE UTILIDAD A NIVEL CLINICO

FERNANDO ARIAS-MENDOZA *

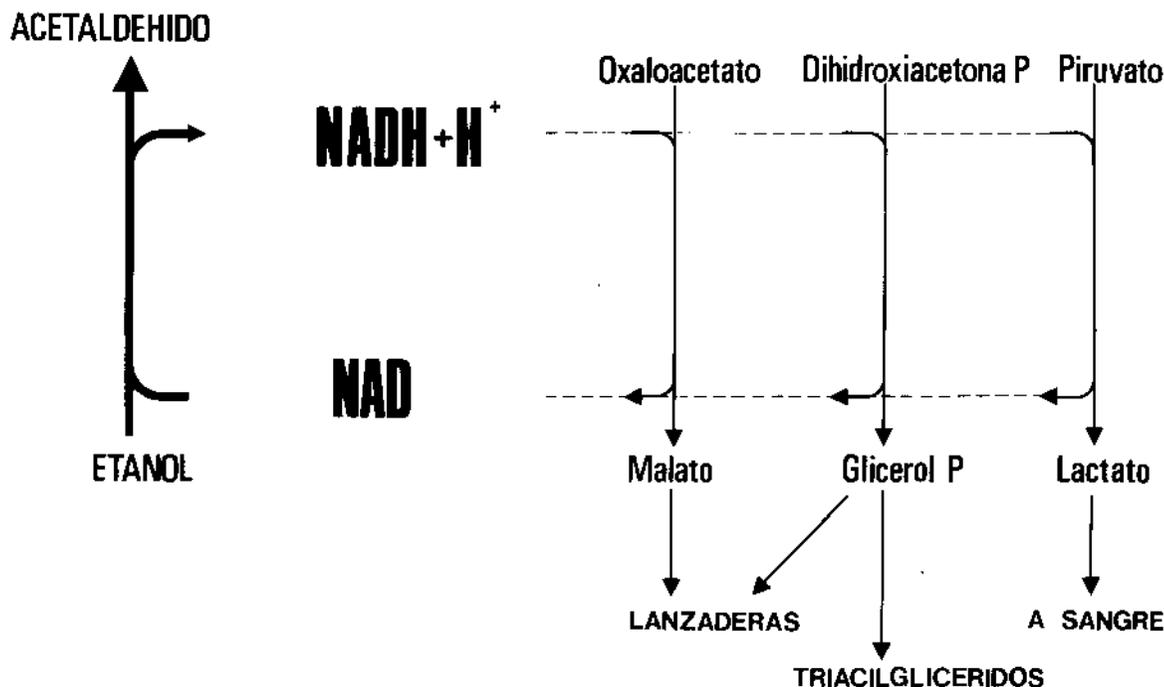


Fig. 8. Vías de reoxidación del NADH citoplásmico generado en la primera reacción del catabolismo del etanol.

En estudios previos se han demostrado los cambios que a nivel hepático produce el etanol administrado en forma aguda.¹ Uno de los principales, es la elevación del contenido de triacilglicéridos (TAG) en el hepatocito,² aunado a aumento, en el citosol de dichas células, de la forma reducida de la coenzima dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH).³

También se ha comunicado que la velocidad de oxidación del etanol no depende únicamente de la deshidrogenasa que cataliza la reacción (deshidrogenasa alcohólica), sino de la disponibilidad de la misma coenzima en estado oxidado (NAD⁺).⁴ Esto implica que el NADH deba reoxidarse, debido a que la poza de NAD⁺ es extraordinariamente pequeña.

La reoxidación del NADH es llevada a cabo principalmente por tres deshidrogenasas NAD⁺-dependientes (deshidrogenasa málica, deshidrogenasa de α -glicerofosfato y deshidrogenasa láctica), que se localizan en el citosol y para las que se ve favorecida la síntesis de sus productos reducidos, debido a disminución del valor de la relación NAD⁺/NADH (fig. 8).

Los productos antes mencionados son utilizados por la célula hepática en tres procesos metabólicos, que le permiten mantener un estado basal de oxidación del etanol: las lanzaderas (*shuttles*) mitocondriales de equivalentes reductores (utilizando malato y α -glicerofosfato) y la salida de lactato hacia el torrente circulatorio. Los dos últimos se ven involucrados en la fisiopatología de dos signos clínicos de la intoxicación etílica aguda: el hígado graso y la hiperlactacidemia.¹

El presente trabajo está enfocado hacia la producción de diversos grados de intoxicación etílica aguda en ratas, para determinar los cambios metabólicos producidos sobre los metabolitos dependientes de las deshidrogenasas involucradas en la reoxidación del NADH citosólico, correlacionándolos con los niveles de TAG hepáticos y con aquellos metabolitos que sean determinados en suero, que hablen finalmente, de un equilibrio en estos dos compartimientos del animal íntegro.

El objetivo es encontrar parámetros en el torrente circulatorio que reflejen el estado metabólico de la celdilla hepática en el hígado graso postetílico experimental y que puedan ser aplicados a condiciones clínicas de la misma índole, lo que permitiría obtener un enfoque más preciso sobre la relación que tiene el hígado graso con diversos padecimientos en los que ha sido postulado como antecedente obligado.

* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

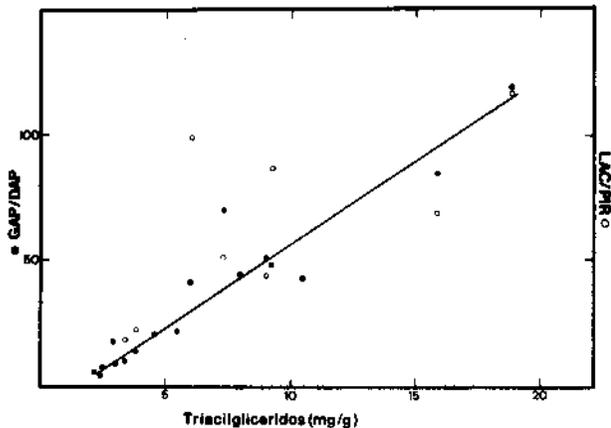


Fig. 9. Relación entre la concentración de triacilglicéridos hepáticos y las relaciones α -glicero-fosfato/dihidroxiacetona fosfato (GAP/DAP ●) y lactato/piruvato (LAC/PIR ○). La curva teórica presentada es la regresión lineal con la relación GAP/DAP ($y = 6.4x - 6.4$; $r = 0.95$). Los puntos con la relación LAC/PIR no tienen correlación aceptable.

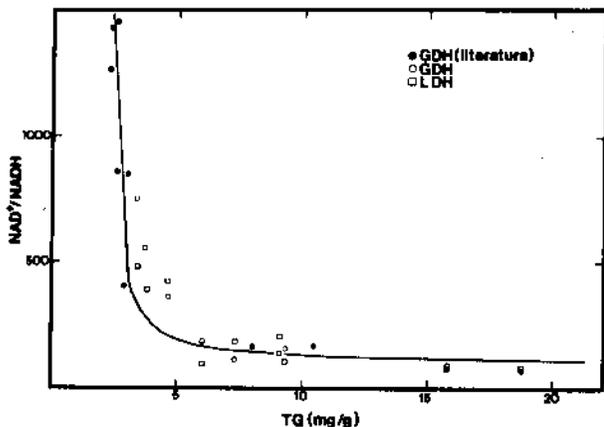


Fig. 10. Relación entre la concentración de triacilglicéridos hepáticos y los valores de la relación $NAD^+/NADH$ citosólica obtenida por el sistema de la deshidrogenasa de α -glicero-fosfato (GDH ●) o por el sistema de la deshidrogenasa láctica (LDH □). También se incluyen los valores comunicados en la literatura (referencia 3 ○). La fórmula que representa la curva teórica es $y = 115.2x/(x-2.28)$ ($r = 0.98$).

La figura 9 muestra los promedios de las relaciones α -glicero-fosfato/dihidroxiacetona fosfato y lactato/piruvato, obtenidos en las diversas condiciones experimentales, presentados contra los promedios de los valores de TAG en los mismos gru-

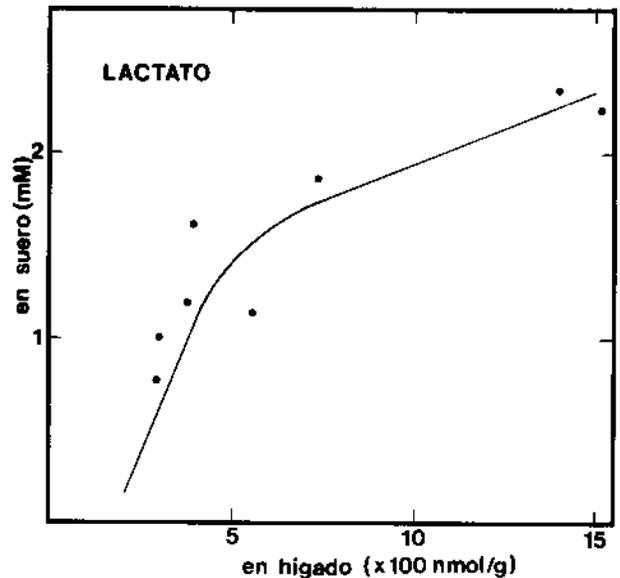


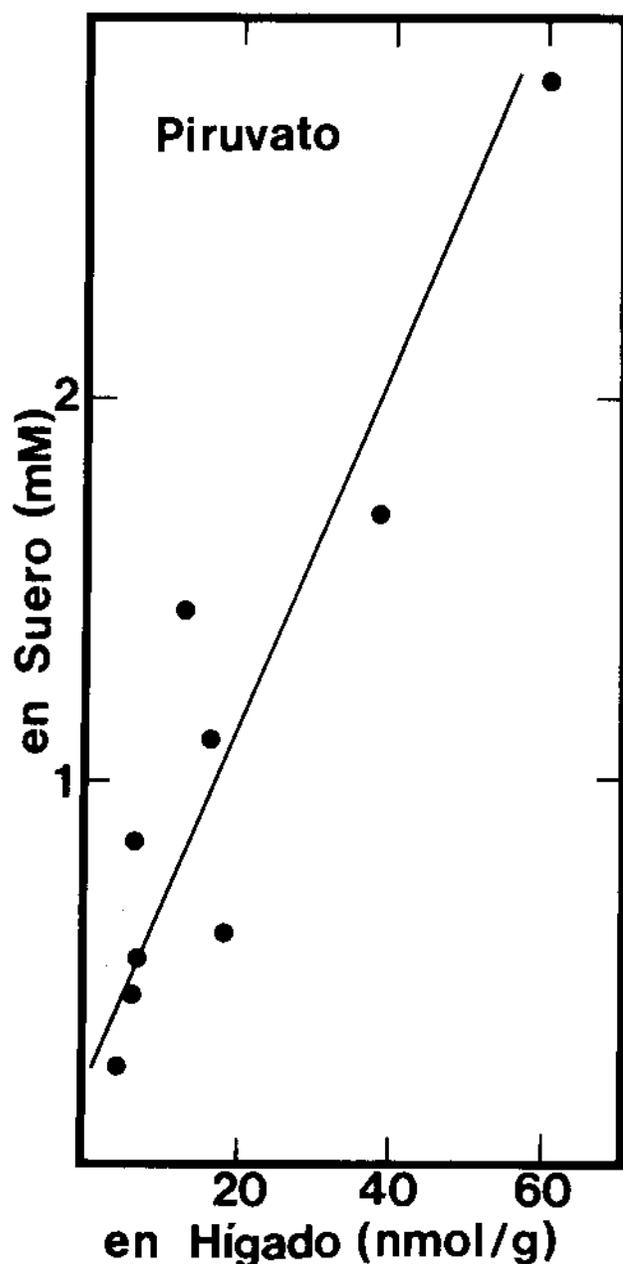
Fig. 11. Relación entre los valores hepáticos y séricos de lactato ($y = 31.0x^{0.61}$; $r = 0.87$).

pos. Es de hacer notar que se mantiene una relación lineal entre la primera relación y los niveles de TAG, mientras que con la segunda se pierde esta relación. Considerando que ambas relaciones representan a dos sistemas enzimáticos que comparten las pozas de NAD^+ y $NADH$, pese a que no se encuentran en equilibrio, se realizaron las transformaciones pertinentes para obtener el llamado estado de oxidorreducción de las coenzimas, representados por el cociente $NAD^+/NADH$. Los resultados se presentan en la figura 10, mostrándose una gráfica de tipo hiperbólico con un coeficiente de correlación aceptable, en la que se incluyen todos los puntos experimentales y los publicados en la literatura.

En las figuras 11 y 12 se plantean los valores promedio de lactato y piruvato séricos contra los valores promedio de los mismos metabolitos en hígado. La gráfica exponencial de la figura 11 demuestra la necesidad de transporte activo a través de la membrana plasmática para la salida de lactato hacia el torrente circulatorio; mientras que lo indicado en la figura 12 es compatible con procesos de difusión simple para el transporte del piruvato.

Las dos gráficas anteriores muestran la posibilidad de conocer un valor teórico de lactato y piruvato hepáticos, a partir de los valores reales en el torrente circulatorio. Manejando los datos teóricos de los metabolitos en hígado, se puede inferir un valor aproximado de la relación $NAD^+/NADH$ citoplásmica; y a la vez, considerando la correlación de tipo hiperbólico entre esta relación y los niveles de TAG hepáticos, es posible determinar si las condiciones metabólicas hepáticas son las fisiológicas o si se ha presentado el cuadro de

Fig. 12. Relación entre los valores hepáticos y séricos de piruvato ($y = 3.7 x + 44.4$; $r = 0.92$).



hígado grasoso. Cabe hacer notar en este punto, que la gráfica hiperbólica entre TAG y la relación $NAD^+/NADH$ puede ser considerada como la combinación de dos gráficas lineales. El brazo asintótico con el eje de las ordenadas representa los valores "fisiológicos" de ambos parámetros; mientras que el brazo asintótico con el eje de las abscisas representa los valores de "hígado grasoso" en nuestros sistemas. Con esto último, valores menores de 300 para la relación $NAD^+/NADH$, obtenidos por interferencia a partir de la concentración sérica de lactato y piruvato, están hablando de condiciones que favorecen dicho proceso en el hígado.

REFERENCIAS

1. Lieber, C. S.: *Metabolism of ethanol*. En: *Metabolic aspects of alcoholism*. Lieber, C. S. (Ed.) Baltimore, University Park Press, 1977, p. 1.
2. Lieber, C. S. y Schmid, R.: *The effect of ethanol on fatty acid metabolism; stimulation on hepatic fatty acid synthesis in vitro*. *J. Clin. Invest.* 40:394, 1961.
3. Hernández Muñoz, R.; Santamaría, A.; García-Sainz, J. A.; Piña, E. y Chagoya de Sánchez, V.: *On the mechanism of ethanol-induced fatty liver and its reversibility by adenosine*. *Arch. Biochem. Biophys.* 190:155, 1978.
4. Cederbaum, A. I.: *Characterization of shuttle mechanism for the transport of reducing equivalents in mitochondria*. *Arch. Biochem. Biophys.* 158:763, 1978.