

TRABAJO DE REVISION

Mecanismo del aumento de la capacidad oxidativa del hígado producido por el consumo crónico de etanol: Estado hipermetabólico

Mechanism of the increase of liver oxidative capacity induced by chronic consumption of ethanol: Hypermetabolic state.

LUIS A. VIDELA C.

Unidad de Bioquímica, Facultad de Medicina, Sede Santiago Occidente Universidad de Chile.

(Recibido para publicación el 9 de diciembre de 1975)

El metabolismo de etanol* y las alteraciones bioquímicas con él asociadas han sido muy estudiadas en los últimos 20 a 30 años. Este estudio se originó en la observación de que algunos de los efectos patológicos que produce el alcohol aparecen relacionados con su metabolismo (38, 65), y probablemente son facilitados por las deficiencias nutrimentales que acompañan frecuentemente al consumo repetido de alcohol (5).

El principal propósito de este trabajo es resumir los conocimientos actuales acerca de los cambios metabólicos de carácter adaptativo que se relacionan con la capacidad oxidativa del hígado, en un modelo animal de consumo exagerado de alcohol y los efectos patológicos de estos cambios. Los efectos que produce el metabolismo del etanol en las principales vías metabólicas del hígado y otros órganos han sido analizados recientemente por Hawkins y Kalant (38).

ETAPA LIMITANTE EN EL METABOLISMO DE ETANOL

El alcohol, que es absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal, es oxidado principalmente (85 a 95%) en el hígado (53, 74). En

el citoplasma de la célula hepática, el etanol es oxidado primeramente a acetaldehído y luego a acetato por la acción sucesiva de dos enzimas dependientes del nicotinamida adenin-dinucleótido (NAD): la deshidrogenasa alcohólica (ADH) y aldehído-deshidrogenasa, respectivamente. Recientemente se ha demostrado que una gran parte del acetaldehído producido es oxidado posteriormente a acetato por una aldehído-deshidrogenasa, también dependiente de NAD, que se encuentra en el interior de las mitocondrias (33, 70). El acetato así producido es metabolizado posteriormente en el ciclo de los ácidos tricarbónicos, principalmente en tejidos extrahepáticos (71). Como resultado de la oxidación del etanol a acetato, el NAD es reducido a NADH. Los equivalentes reductores (NADH) que se producen así en el citoplasma, son transportados a la mitocondria mediante diversos mecanismos de transferencia o *shuttles*, pues la membrana intramitocondrial es impermeable a los nucleótidos de nicotinamida (61). En el interior de la mitocondria, estos equivalentes reductores son reoxidados por la cadena respiratoria.

Como no existe un control fino del metabo-

*En este trabajo los términos etanol y alcohol se emplean como sinónimos.

lismo del etanol, a diferencia de lo que ocurre con la oxidación de otros sustratos, cuando se oxida el etanol se bloquean otras vías metabólicas, que son también dependientes de NAD, y se produce una sobrecarga de NADH en el hepatocito, inclinando su estado redox hacia un estado de mayor producción. En consecuencia aumenta considerablemente la relación NADH:NAD en la célula hepática (16, 107), lo que se refleja en un aumento de la relación lactato:piruvato (23, 59, 62), uno de los sistemas redox en equilibrio el par NADH:NAD citoplásmico (101), y un aumento de la relación β -hidroxibutirato:acetoacetato (21, 92), que constituye un par en equilibrio con la relación NADH:NAD dentro de las mitocondrias (58). Este cambio del estado redox del hígado durante la oxidación del etanol altera el equilibrio de todas las reacciones que dependen del NAD, afectando así el balance de las vías metabólicas que liberan energía, así como algunos procesos de biosíntesis y el recambio de diversos compuestos esenciales.

Existen por lo menos tres factores que pueden actuar como limitantes del metabolismo del etanol: a) la cantidad de ADH; b) la actividad de los sistemas de transferencia de los equivalentes reductores al interior de la mitocondria, y c) la velocidad de reoxidación del NADH en la mitocondria (121).

Diversos investigadores han considerado que la etapa limitante en el metabolismo del etanol es la cantidad de ADH, basados en la observación original de Theorell y Chance (112) de que la velocidad de oxidación del etanol, al menos en el tubo de ensaye, depende de la disociación del complejo enzima-NADH (rev. en 37).

Sin embargo, las observaciones que muestran que el ayuno de 48 a 72 horas disminuye la velocidad del metabolismo del etanol al mismo tiempo que aumenta la relación NADH:NAD, en comparación con los animales alimentados (107), que durante el metabolismo del etanol aumenta el estado reducido del compartimiento intramitocondrial (21, 92), y que en los seres humanos que poseen la deshidrogenasa alcohólica denominada "atípica" no metabolizan el etanol con mayor velocidad que aquellos con ADH normal, que posee sólo cerca de un quinto de la actividad de la enzima atípica (17), han sugerido que la oxidación intramitocondrial del NADH podría constituir la etapa limitante de la velocidad del metabolismo del etanol en el hígado normal.

El conocimiento del efecto de desacoplantes de la fosforilación oxidativa sobre el metabolismo del etanol, en 1970, condujo a sostener que la velocidad de oxidación mitocondrial de equivalentes reductores constituía la etapa limitante del metabolismo del etanol (120, 121). En efecto, desacoplantes tales como el 2,4-dinitrofenol (DNP) o el arseniato, que aumentan el consumo de oxígeno mitocondrial (123), aumentan significativamente la velocidad del metabolismo del etanol en cortes de hígado de ratas normales (tabla 1) (121). Este efecto activante de los desacoplantes sobre el metabolismo del etanol ha sido observado también en preparaciones de perfusión de hígado aislado (75, 102) e *in vivo* (19, 35, 48), y puede ser totalmente eliminado por pirazol (12), que es un potente inhibidor de la deshidrogenasa alcohólica (32, 63).

TABLA I

Efecto de desacoplante de la fosforilación oxidativa de las mitocondrias sobre la velocidad del metabolismo del etanol y el consumo de oxígeno en cortes de hígado de ratas normales (media \pm error típico; entre paréntesis el número de experimentos).

	Metabolismo del etanol ^(a) μ moles/g hígado/hora	Consumo de oxígeno ^(b) μ moles/g hígado/min
Testigo	18,4 \pm 2,2 (7)	0,74 \pm 0,06 (7)
Dinitrofenol (100 μ M)	42,6 \pm 5,8 (4)**	1,09 \pm 0,14 (7)*
Arseniato (10 mM)	50,3 \pm 2,0 (4)**	1,03 \pm 0,08 (7)*

(a) Videla e Israel (121).

(b) Videla, Bernstein e Israel (123).

* P < 0.01; ** P < 0.001.

La transferencia de equivalentes reductores por los mecanismos *shuttles* ha sido descartada como factor limitante del metabolismo del etanol, por el resultado de los estudios de fluorimetría de la superficie hepática. Ellos han demostrado que la transferencia de equivalentes reductores citoplasmáticos a la mitocondria es bastante rápida, pues las señales de reducción de los nucleótidos de nicotinamida totales (NAD-a NADH) y de las flavoproteínas de la cadena respiratoria, están desfasadas sólo por fracciones de segundos, cuando se introduce alcohol al sistema (128). Se ha encontrado además que la capacidad de transportes de equivalentes reductores a la mitocondria es más que suficiente para explicar que la velocidad de oxidación del etanol es observada, y no es alterada por el tratamiento crónico con alcohol (13). Finalmente cabe destacar el hecho de que como alrededor de 80% del acetaldehído liberado en la reacción de ADH es oxidado intramitocondrialmente (33, 70), los requerimientos de mecanismos de transferencia (*shuttles*) para la operación del metabolismo del etanol se reducen prácticamente a la mitad. El aumento del

estado de reducción intramitocondrial, traducido por el aumento de la relación β -hidroxibutirato: acetoacetato (21, 92) cuando se oxida el alcohol por la acción del ADH, es una buena indicación de que los *shuttles* funcionan eficientemente. En el mismo sentido habla la limitación cinética del metabolismo del etanol que impone la actividad de la cadena respiratoria en la oxidación de los equivalentes reductores producidos.

AUMENTO DE LA CAPACIDAD OXIDATIVA HEPATICA PRODUCIDA POR EL CONSUMO CRONICO DE ALCOHOL

Es un hecho conocido que el consumo prolongado de alcohol aumenta la capacidad del hígado para oxidar etanol tanto *in vitro* como *in vivo* (37, 56, 67, 78, 86, 121, 123) (tabla II, línea A). Este aumento se presenta sin alteraciones concomitantes en la actividad de la ADH ni de la catalasa (67, 79, 115, 123) (tabla II, líneas B y C). Como la velocidad de oxidación del alcohol vía ADH en un hígado normal está limitada por la capacidad de oxidación de las

TABLA II

Efecto de la administración crónica prolongada de alcohol sobre diferentes parámetros asociados con el metabolismo del etanol en hígado de rata (media \pm error; entre paréntesis el número de experimentos).

	Testigos	Tratados alcohol crónico	P	Referencia
A) Metabolismo del etanol				
<i>in vivo</i> (mg/kg/hora)	345 \pm 30 (6)*	471 \pm 24 (6)	< 0,02	123
<i>in vitro</i> μ moles/g hígado/hora)	19,6 \pm 1,8 (7)	34,3 \pm 4,0 (7)	< 0,01	51
B) Actividad de ADH	4,5 \pm 0,8 (6)	4,3 \pm 1,3 (6)	N. S.	123
μ moles/mg proteína/min				
C) Actividad de catalasa	794 \pm 162 (7)	755 \pm 104 (7)	N. S.	123
U. I./mg proteína				
D) Consumo de oxígeno	0,74 \pm 0,06 (7)	1,16 \pm 0,10 (7)	< 0,02	123
μ moles/g hígado/min				
E) Funciones mitocondriales				123
(substrato succinato 7 mM)				
ADP/O	1,65 \pm 0,07 (9)	1,60 \pm 0,09 (9)	N. S.	
Respiración en estado 3**	164 \pm 13,5 (9)	147 \pm 9,1 (9)	N. S.	
Respiración en estado 4**	31,9 \pm 3,4 (9)	29,7 \pm 1,8 (9)	N. S.	
RCR***	5,14 \pm 0,36 (9)	5,00 \pm 0,50 (9)	N. S.	
Respiración en estado desacoplado por DNP**	280,2 \pm 31,0 (9)	286,5 \pm 16,7 (9)	N. S.	
F) Potencial de fosforilación ATP/ADP \times Pi (l/M)	410 \pm 60 (8)	250 \pm 50 (8)	< 0,001	6
G) Actividad de ATPasa Nak				
μ moles/mg proteína/hora	0,32 \pm 0,05 (8)	0,89 \pm 0,09 (8)	< 0,001	6

*Los valores representan la media \pm E.S.M. (n): número de animales.

**Valores expresados en átomos oxígeno/mg proteína/minuto.

***RCR: Relación de Control Respiratorio.

mitocondrias, es posible que el aumento del metabolismo de etanol, que se observa en la administración repetida sin que aumente la actividad de las enzimas correspondientes, podría deberse a un incremento en la capacidad oxidativa mitocondrial. Como se puede observar en la tabla II, línea D, la respiración hepática aumenta en rededor de un 50% después de la administración repetida de alcohol, y este aumento explica todo el incremento encontrado en el metabolismo del etanol (6, 31, 123). En estas condiciones, los desacoplantes de la fosforilación oxidativa mitocondrial no estimulan el metabolismo del etanol ni el consumo de oxígeno, ya que están elevados (121, 123), lo que indica que las mitocondrias del hígado de animales tratados crónicamente con alcohol respiran con velocidad máxima, ya sea porque están desacopladas o porque se encuentran en un estado respiratorio más cercano al estado activo (estado 3) que al de reposo (estado 4) (14).

El estudio de varios parámetros de la función oxidativa en mitocondrias aisladas de hígado de ratas testigos y de tratadas con alcohol, usando succinato (tabla II, línea E), β -hidroxibutirato (123) y α -glicerofosfato (datos no publicados) como substratos, reveló que no se encuentra un estado de desacoplamiento mitocondrial, cuando se mide *in vitro*. Esto está de acuerdo con lo observado anteriormente por Sardesai y Walt (100) y por Rubin *et al.* (97). Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que exista desacoplamiento mitocondrial en la célula intacta.

La velocidad de utilización del oxígeno por la mitocondria está regulada por las concentraciones relativas de ATP, ADP y fosfato inorgánico (P_i), expresadas como el potencial de fosforilación $ATP:(ADP \cdot P_i)$ (15, 57). Una disminución del valor de esta relación conduce a un aumento de la velocidad respiratoria.

La determinación de los niveles hepáticos de ATP, ADP y fosfato inorgánico en extractos neutralizados de hígados congelados en nitrógeno líquido, indicó una disminución del contenido de ATP en ratas tratadas crónicamente con alcohol (1, 6, 26, 126) y una reducción en el potencial de fosforilación (tabla II, línea F), asociada con un aumento del 50 al 60% en el consumo de oxígeno del hígado (6, 75, 123). Este estado hipermetabólico parece ser producido

por un aumento de la utilización del ATP por la bomba de sodio ubicada en la membrana plasmática de las células (106). La tabla II, línea G, muestra que el tratamiento crónico con alcohol aumenta en 180% la actividad de la ATPasa-Nak del hígado, enzima que constituye el mecanismo transportador de iones de la bomba de sodio. Este cambio se acompaña a un aumento del 70% en el transporte activo de $^{86}Rb^+$, un análogo funcional del K^+ (6). El aumento de la actividad de la ATPasa-Nak es capaz de explicar estequiométricamente el incremento en la velocidad de consumo de oxígeno (7). La participación de la bomba de sodio en el desarrollo del estado hipermetabólico del hígado producido por el tratamiento crónico con alcohol, ha sido confirmada utilizando uabaína o suprimiendo el sodio en el medio de incubación, condiciones que bloquean dicho sistema (18, 98, 106). La tabla III muestra que en presencia de uabaína, la velocidad de consumo de oxígeno y del metabolismo de etanol que estaban elevadas, vuelven al valor de los testigos, y, a la vez, se recupera el efecto de los desacoplantes sobre estos dos parámetros (6, 51).

A base de las pruebas experimentales presentadas, se sugirió la siguiente secuencia de eventos (50); producidos por la ingestión prolongada de etanol:

- a) un aumento de la utilización del ATP por el sistema de la ATPasa-Nak, lo que
- b) reduce el potencial de fosforilación del hepatocito, lo que a su vez
- c) aumenta el consumo de oxígeno por las mitocondrias y, por lo tanto, la velocidad de reoxidación del NADH, lo cual conduce a
- d) un aumento en la velocidad de oxidación del etanol y de otros substratos.

El aumento de la capacidad oxidativa del hígado, traducida a una mayor velocidad de recambio de NADH-NAD y de ADP-ATP a través de la barrera mitocondrial, se refleja en el hecho de que una dosis simple de alcohol *in vivo* produce un menor aumento de los pares redox lactato: piruvato y β -hidroxibutirato: acetacetato (122), y una inhibición menor del metabolismo de la galactosa (99, 122) en animales tratados crónicamente con alcohol, que en sus testigos. Este estado hipermetabólico se refleja también en un mayor catabolismo

TABLA III

Efecto de uabaína sobre las velocidades de utilización de oxígeno y de metabolismo del etanol en cortes de hígado de ratas controles y tratadas crónicamente con alcohol.

	Uabaína (1 mM)	Consumo de oxígeno* µmoles/g hígado/min	Metabolismo del etanol** µmoles/g hígado/hora
Control	-	0,82 ± 0,04 (14)*** N.S.	19,6 ± 1,8 (7) N.S.
	+	0,78 ± 0,05 (12)	14,5 ± 1,6 (7)
Alcohol crónico	-	1,25 ± 0,08 (14) P < 0,001	34,3 ± 4,0 (7) P < 0,01
	+	0,87 ± 0,06 (12)	14,7 ± 3,1 (7)

*Bernstein, Videla e Israel (1973; ref. 6).

**Israel, Videla, Fernández-Videla y Bernstein (1975; ref. 51).

***Los valores representan la media ± E.S.M. (n): número de animales.

de los aminoácidos que aumenta en un 50% la producción de ureas en cortes de hígado de ratas incubados con alanina (49).

Sin considerar el aumento en la reoxidación mitocondrial del NADH producido por acción de la deshidrogenasa alcohólica, se han propuesto dos mecanismos adicionales para explicar el aumento del metabolismo del etanol consecutivo a la administración crónica de esta substancia: el aumento de la oxidación catalizada por catalasa (73) o por enzimas microsómicas (67). Sin embargo, a pesar de que estas dos vías aumentan después del tratamiento crónico con alcohol (66, 123), su aumento no explica más de un 10 a 15% del aumento de la velocidad del metabolismo del etanol (38, 123), ni tampoco el incremento en el consumo de oxígeno encontrado en ausencia de alcohol (123). Aunque no se dispone de pruebas directas, en el caso de pacientes alcohólicos es probable que se desarrolle un estado hipermetabólico hepático, pues se ha encontrado un aumento de hasta 100% en el metabolismo del alcohol (116), a menos que otros mecanismos u órganos, aparte de la ADH hepática, puedan adquirir mayor importancia.

CAMBIOS HORMONALES QUE ACOMPAÑAN AL CONSUMO PROLONGADO DE ETANOL EN RELACION AL ESTADO HIPERMETABOLICO DEL HIGADO

El mecanismo por el cual el consumo prolongado de alcohol conduce a un aumento en la actividad de la bomba de sodio no ha sido aún diluci-

do. La posibilidad de que el aumento de la actividad de la bomba de sodio sea un mecanismo compensador para sobrepasar el efecto inhibitorio que posee el alcohol sobre el sistema de la ATPasa-Nak, ha sido discutida recientemente por Israel (47) y por Bernstein *et al.* (6, 7).

A continuación se analizará el aumento de la actividad ATPásica del hígado como posible consecuencia de trastornos hormonales que acompañan a la ingestión crónica de etanol.

Hormonas tiroideas

Se ha encontrado que la administración de hormonas tiroideas a ratas aumenta el consumo de oxígeno en el hígado mediante un aumento de la actividad de la ATPasa-Nak (46, 49). Igual que en el caso del consumo crónico de alcohol, este efecto metabólico de las hormonas tiroideas se caracteriza por su total insensibilidad a los desacoplantes de la fosforilación oxidativa de las mitocondrias (49), por ser eliminado totalmente por uabaína (46, 49), y por acompañarse de una reducción importante de los niveles hepáticos de ATP y del potencia de fosforilación (20).

Si bien es cierto que cuando se administran dosis crecientes de hormonas tiroideas, el efecto metabólico llega a un plateau, la tiroxina (T₄) produce un efecto bifásico sobre la velocidad del metabolismo del etanol en corte de hígado de ratas (51). En dosis bajas la T₄ llega a duplicar la velocidad del metabolismo del etanol, aumento que no se modifica co-

DNP y, se contrarresta con uabaína. En dosis altas, en cambio, no aumenta el metabolismo del etanol, aunque mantiene su efecto sobre el consumo de oxígeno. Esto se explica porque las hormonas tiroideas además de estimular el consumo de oxígeno inhiben intensamente la actividad de la deshidrogenasa alcohólica (30, 51, 129, 130), de tal modo que cuando disminuye la cantidad efectiva de ADH, ésta se transforma en la etapa limitante del metabolismo del etanol. De hecho, la administración de dosis elevadas de tiroxina elimina el cambio redox que normalmente se produce en el hígado por una dosis única de alcohol (69, 131). Estos datos experimentales y la observación de que el efecto calorigénico de las hormonas tiroideas se produce después de un cierto período, que varía entre varias horas a algunos días (43), explicarían por qué muchos investigadores no han encontrado el efecto estimulante de estas hormonas sobre la velocidad del metabolismo del etanol (41, 55, 93, 108). Estudios en seres humanos han mostrado que en los pacientes hipertiroides la velocidad del metabolismo del alcohol puede ser el doble de la de los individuos eutiroides (117).

Hay mucha similitud entre los efectos producidos en el hígado por la ingesta prolongada de alcohol y por la administración de hormonas tiroideas (49). Estudios recientes indican que el estado hipermetabólico producido por el consumo crónico de alcohol es reducido inmensamente por la tiroidectomía, situación en la cual se restablece el efecto activador de DNP sobre la respiración (8). Más aún, la administración aguda de etanol en ratas normales produce un desplazamiento de tiroxina desde el plasma hacia el hígado, aumentando la cantidad de dicha hormona en este órgano (49). Es posible entonces que el consumo prolongado de alcohol pudiera producir un estado hipermetabólico en el hígado, ya sea por una acción directa de tiroxina, debido a su mayor disponibilidad a nivel hepático (49, 50), o por efecto de una mayor disponibilidad de triiodotiroxina (T_3), hormona más activa que tiroxina (54), y se forma de ésta última (109) mediante un proceso que requiere peróxido de hidrógeno (29). Se ha demostrado que la producción de T_3 en el hígado aumenta después de administración repetida de alcohol o de la adminis-

tración de tiroxina (11, 49, 68, 114, 123). Finalmente, no puede eliminarse la posibilidad de que los cambios que se observan en hígado después de un consumo prolongado de alcohol pudieran deberse a cambios en la sensibilidad de estos órganos a las hormonas tiroideas.

Relación entre hormona tiroidea y catecolaminas

Es un hecho conocido que el consumo prolongado de alcohol, la administración de hormonas tiroideas y la adaptación a bajas temperaturas, tienen en común producir una mayor sensibilidad a la acción de las catecolaminas en diversos efectores. En efecto, el aumento del consumo de oxígeno y la acción lipolítica de las catecolaminas aumentan por la administración de hormonas tiroideas o por exposición al frío (28, 36, 42, 54); Brodie *et al.* (9) han sugerido que esta hipersensibilidad se debería a un aumento en el número de receptores adrenérgicos producido por las hormonas tiroideas. Por otra parte, los animales tratados crónicamente con alcohol presentan una notable hipersensibilidad a la formación de AMP cíclico producida por noradrenalina en preparación de corteza cerebral (27). También se ha postulado que en los alcohólicos se produce una hipersensibilidad adrenérgica, después de la supresión del alcohol (76, 95).

La administración de alcohol a animales de experimentación o a seres humanos, aumenta la liberación de adrenalina por las glándulas suprarrenales (82, 83, 84). En el caso del "tejido adiposo pardo", el aumento del consumo de oxígeno producido por la noradrenalina está mediado por un aumento de la actividad de la bomba de sodio (31, 40, 44). En hígado de ratas normales una dosis de adrenalina aumenta la velocidad de consumo de oxígeno, aumento que se suprime totalmente por uabaína y no se produce en animales tiroidectomizados (8). Este efecto calorigénico de la adrenalina en el hígado parece ser mediado por receptores adrenérgicos α , pues se bloquea totalmente por la administración previa de fentolamina, y no por propranolol, y no se produce cuando se incuban los cortes de hígado con dibutilil-AMP-cíclico (8).

En adrenalectomizadas se estudió la participación de las catecolaminas en la produc-

ción del estado hipermetabólico que se observa después del consumo crónico de alcohol (8). El aumento del consumo de oxígeno observado en el grupo testigo es eliminado totalmente por la adrenalectomía. Si se administra fentolamina una hora antes de dar muerte al animal, se observa una disminución del 40% del efecto que produce la administración crónica de alcohol con ratas normales (8). Si se supone que este antiadrenérgico α actúa sólo impidiendo la acción de las catecolaminas, los resultados indicarían que parte del estado hipermetabólico desarrollado durante el consumo prolongado de alcohol, se debería a una acción directa de aquellas. Finalmente, la administración de alcohol no sólo aumenta la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal, sino que estimula también la liberación de corticosteroides por la corteza (77, 111). Debido a que los corticosteroides desempeñan un papel permisivo sobre la acción de las catecolaminas (88), es posible que participen, directa e indirectamente, en la producción del estado hipermetabólico ocasionado por la ingesta prolongada de etanol.

Metabolismo del etanol y aclimatación al frío

Ratas sometidas a bajas temperaturas (4° C) aumentan de dos a tres veces su consumo de oxígeno en reposo, lo que les permite mantener una temperatura corporal normal en ausencia de hiperactividad muscular (104). En esta situación, se ha demostrado que la calorigénesis está mediada principalmente por noradrenalina (45) y que las hormonas tiroideas desempeñan un papel permisivo, pues los animales tiroidectomizados son capaces de aclimatarsen al frío (103). Sin embargo, Weiss ha demostrado que sólo aquellos órganos que presentan una respuesta calorigénica a las hormonas tiroideas, aumentan el consumo de oxígeno en la aclimatación al frío (127). Estudios recientes de Balsam (4) han revelado que en estas circunstancias aumenta el metabolismo de las hormonas tiroideas y la captación de tiroxina por el hígado. Estos estudios, y el hecho que la adaptación al frío eleva el nivel sanguíneo de T₃, aunque no de T₄ (94) sugerirían una participación directa de las hormonas tiroideas en

el aumento de la calorigénesis producido por baja temperatura ambiental (124).

Se sabe que el hígado es uno de los órganos que aumenta su consumo de oxígeno como mecanismo de adaptación al frío (34, 127, 132). Estas observaciones condujeron al estudio del papel de la bomba de sodio en los cambios que conducen a un aumento en la capacidad oxidativa hepática en animales adaptados al frío (124). Ratas expuestas a 5° C durante cuatro a seis semanas aumentaron en 30 a 80% el consumo de oxígeno, así como el metabolismo del etanol, tanto *in vivo* como *in vitro* (124). Estudios realizados en cortes de hígado, revelaron que ambos parámetros vuelven a los de los testigos mantenidos a 23° C, cuando se incuban con uabaina, inhibidor de la ATPasa-Nak (124). Recientemente se han obtenido resultados similares en preparaciones de músculo esquelético (80, 110), así como también en hígado (110) de otros roedores aclimatados a bajas temperaturas. La actividad de la ATPasa-Nak del hígado estaba aumentada al doble en estos animales (124). Estos estudios sugieren que el mecanismo de aumento de la capacidad oxidativa del hígado en los animales adaptados al frío sería el aumento de la utilización del ATP por el sistema de la bomba de sodio. Estos hechos hacen pensar pues, que el mecanismo del efecto calorigénico producido en el hígado por la aclimatación a frío, la administración de hormonas tiroideas, la administración de adrenalina y el consumo crónico de alcohol sería el mismo. Es interesante señalar que, como la velocidad del metabolismo del etanol depende de la capacidad oxidativa de las mitocondrias del hígado (121, 123) ésta, a su vez, está relacionada con la velocidad de metabolismo basal del animal intacto, existe una excelente correlación ($r = 0,94$) entre la velocidad del metabolismo del alcohol *in vivo* y el metabolismo basal, en un gran número de especies (124).

Administración aguda de alcohol y capacidad hepática

El estudio cinético de los cambios que se observan en el hígado después de la administración crónica de alcohol y que conducen a una elevación de la capacidad oxidativa, muestra que el efecto máximo sobre el consumo de oxígeno

se obtiene después de 18 días de esta administración (51). Este lapso concuerda plenamente con el tiempo necesario para alcanzar el máximo de aumento del metabolismo del etanol (119). En efecto, ambos parámetros se elevan progresivamente durante las dos primeras semanas de administración de alcohol y llegan al máximo entre tres y cuatro semanas. La administración de una dosis única de alcohol (2 a 5 g/kg, p.o. ó i.p.) 24 horas antes de dar muerte al animal aumenta en 10 a 15% el consumo de oxígeno del hígado *in vitro*. Este aumento es bloqueado por uabaina y dinitrofenol produciendo un incremento adicional. Este efecto máximo se obtiene entre 24 y 48 horas, y desaparece a las 72 horas después de la administración de la dosis de alcohol (125). Este efecto no se produce en animales adrenalectomizados o tiroidectomizados y se elimina por administración de fentolamina (125). La administración de una dosis de alcohol produce, pues, un aumento pequeño en la capacidad oxidativa del hígado con las mismas características que produce la administración prolongada, de modo que el estado hipermetabólico observado en el hígado en esta última condición podría ser el resultado de la adición de pequeños incrementos producidos por las dosis diarias repetidas, que fueron de alrededor de 14 g etanol/kg y día, hasta llegar al límite máximo de la capacidad oxidativa del órgano (123).

Aumento de la capacidad oxidativa hepática: aplicaciones metabólicas y patológicas

El hígado posee una velocidad metabólica bastante alta. Su consumo de oxígeno representa entre el 25 y el 30% del consumo total del organismo (24, 60, 81). Cuando el hígado oxida el alcohol hasta acetato, utiliza entre el 40 y 75% de su consumo de oxígeno en este proceso (62, 70), lo que acarrea una disminución de la velocidad de oxidación de otros substratos. Es un hecho ampliamente conocido que el etanol disminuye intensamente la producción de anhídrido carbónico (CO₂) en el hígado de animales normales, sin que se modifique el consumo de oxígeno (22, 72, 113, 118, 128), lo que reduce considerablemente el cociente respiratorio (24). La falta de efecto del etanol agregado *in vitro* sobre el consumo de oxígeno

del hígado, ocurre tanto en los animales controles como en los tratados crónicamente con alcohol, en los cuales este consumo se encuentra elevado en un 50% con respecto al normal (123). Estos hechos indican que en ausencia de etanol el hígado de los animales tratados con alcohol metaboliza otros substratos con mayor velocidad que los testigos. En efecto, se ha encontrado que el consumo prolongado de etanol conduce a un aumento en cerca del 50% de la producción de urea a partir de alanina (49), lo que junto con el aumento en la eliminación urinaria de compuestos nitrogenados (96), sugiere que el catabolismo de los aminoácidos se encuentra aumentado. Es probable también que el estado hipermetabólico, observado después de la administración prolongada de alcohol, explique la elevada producción de cuerpos cetónicos por el hígado (Videla, datos no publicados).

A pesar que se conocen bien los cambios patológicos que produce en el hígado el consumo prolongado de alcohol (hígado graso, hepatitis y cirrosis) en seres humanos, se sabe poco acerca de los mecanismos que los generan (52). El hígado graso alcohólico es una condición reversible, en la cual los lípidos que se acumulan en los hepatocitos del área central del lobulillo son predominantemente de origen nutricional (2, 64). No hay pruebas concluyentes que el hígado graso *per se* sea el precursor del estado cirrótico (87). Los mecanismos que conducen a la producción de hepatitis y cirrosis alcohólicas son desconocidos. Estudios realizados en pacientes alcohólicos sugieren que la hepatitis es precursora de la cirrosis (39), y muestra que los cambios morfológicos que la caracterizan se ubican de preferencia en el centro del lobulillo (85, 105). Es importante señalar que esta área se considera como la más sensible al daño producido por la oxidación insuficiente y las deficiencias nutricionales (90). Sus células tienen un patrón enzimático diferente a las de la zona periportal (91). Se ha encontrado que en el perro la ligadura de la arteria hepática que provee alrededor del 40% del suministro de oxígeno al hígado, produce necrosis y fibrosis centrolobulillar (89).

En el individuo alcohólico, es muy probable que el consumo de oxígeno esté aumentado, a juzgar por la elevación del metabolismo del etanol que presenta (78, 86, 116). Si aumenta

el consumo de oxígeno en el hígado frente a un suministro normal, aumentará el gradiente de oxígeno entre los hepatocitos ubicados en la periferia y los ubicados en la zona central del lobulillo, creando en ellos un cierto grado de hipoxia y la isquemia que pueden alterar gravemente el estado metabólico del hígado (3, 10) e inclusive producir necrosis centrolobulillar (25, 89); es posible que el estado hipermetabólico del hígado producido por el consumo prolongado de alcohol, predisponga a la necrosis centrolobulillar. Las circunstancias que reducen el flujo sanguíneo hepático o que disminuyen los niveles óptimos de sustancias esenciales (diferentes al oxígeno), contribuirían también al progreso del proceso patológico.

AGRADECIMIENTOS

La parte experimental y los conceptos discutidos en el presente trabajo de revisión fueron desarrollados en colaboración con Y. Israel y J. Bernstein, inicialmente en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Chile y, posteriormente, en el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Toronto, Canadá.

El autor desea expresar sus agradecimientos al Dr. F. Ruiz y al Dr. L. Strozzi, de la Facultad de Medicina Sede Occidental, por sus consejos y críticas en la confección de este trabajo.

REFERENCIAS

- AMMON, H.P.T., ESTLER, C.I., *Nature* 216:158, 1967.
- ASHWORTH, C.T., WRIGHTMAN, F., COOPER, B., DI LUSIO, N.R., *Lipid Res.* 6:258, 1965.
- BALLARD, F.J., *Biochem. J.* 121:169, 1971.
- BALSAM, A., *J. Clin. Invest.* 53:980, 1974.
- BEST, C.H., HARTROF, W.S., LUCAS, C.C., RIDOUT, J.H., *Brit. Med. J.* 2:1001, 1949.
- BERNSTEIN, J., VIDELA, L., ISRAEL, Y., *Biochem. J.* 134:515, 1973.
- BERNSTEIN, J., VIDELA, L., ISRAEL, Y., *Ann. New York Acad. Sci.* 242:560, 1974.
- BERNSTEIN, J., VIDELA, L., ISRAEL, Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192:583, 1975.
- BRODIE, B.B., DAVIES, J.I., HYNIE, S., KRISHNA, G., WEISS, B., *Pharmacol. Rev.* 18:273, 1966.
- BROSNAN, J.T., KREBS, H.A., WILLIAMSON, D.H., *Biochem. J.* 117:92, 1970.
- CARTER, E.A., ISSELBACHER, K.J., *Ann. New York Acad. Sci.* 179:282, 1971.
- CARTER, E.A., ISSELBACHER, K.J., *Life Sci.* 13:907, 1973.
- CEDERBAUM, A.I., LIEBER, C.S., TOTH, A., BEATTIE, D. S., RUBIN, E., *J. Biol. Chem.* 248:4977, 1973.
- CHANCE, B., WILLIAMS, G.R., *Adv. Enzymol.* 17:65, 1956.
- CHANCE, B., MAITRA, P.F., *En control Mechanisms in Respiration and Fermentation*, B. Wright (ed.), p. 307, The Ronald Press Co., New York, 1963.
- CHERRICK, G.R., LEEVY, C.M., *Biochim Biophys. Acta* 107:29, 1965.
- EDWARDS, J.A., EVANS, D.A.P., *Clin. Pharmacol. Ther.* 8:824, 1967.
- ELSHOVE, A., VAN ROSSUM, G.D.V., *J. Physiol.* 168:531, 1963.
- EWING, P.L., *Quart./j. Stud. Alc.* 7:483, 1940.
- FLETCHER, K., MYANT, N.B., *J. Physiol.* 157:542, 1961.
- FORSANDER, O.A., MAENPAA, P.H., SALASPURU, M. P., *Acta Chem. Scand.* 19:1770, 1965.
- FORSANDER, O.A., RAIHA, N., SALASPURU, M.P., MAENPAA, P.H., *Biochem. J.* 94:259, 1965.
- FORSANDER, O.A., *Biochem. J.* 98:244, 1966.
- FORSANDER, O.A., *En Skandia International Symposium on Alcoholic Cirrhosis and Other Toxic Hepatopathias*, p. 77, Nordiska Bokhandeln's Forlag, Stockholm, 1970.
- FRASER, D., RAPPAPORT, A.M., VUULSTEKE, C.A., COLWELL, A.R., *Surgery* 30:624, 1951.
- FRENCH, S.W., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121:681, 1966.
- FRENCH, S.W., PALMER, D.S., *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 6:651, 1973.
- GALE, C.C., *Ann. Rev. Physiol.* 35:391, 1973.
- GALTON, V.A., INGBAR, S.H., *Endocrinol.* 73:596, 1963.
- GILLELAND, M.S., SHORE, J.D., *J. Biol. Chem.* 244:5357, 1969.
- GIRARDIER, L., SEYDOUX, J., CLAUSEN, T., *J. Gen. Physiol.* 52:925, 1968.
- GOLDBERG, L., RYDBERG, U., *Biochem. Pharmacol.* 18:1749, 1969.
- GRUNNET, N., *Europ. J. Biochem.* 35:236, 1973.
- HANNON, J.P., *Amer. J. Physiol.* 192:253, 1958.
- HARGER, R.W., HULPIEU, H.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 54:145, 1935.
- HARRISON, T.S., *Physiol. Rev.* 44:161, 1964.
- HAWKINS, R.D., KALANT, H., KHANNA, J.M., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 44:241, 1966.
- HAWKINS, R.D., KALANT, H., *Pharmacol. Rev.* 24:67, 1972.
- HELMAN, R.A., TEMKO, M.H., NYE, S., FALLON, N. S., *Amer. Inter. Med.* 74:311, 1971.
- HERD, P.A., HORWITZ, B.A., SMITH, R.E., *Experientia* 26:825, 1968.
- HILLBOM, M.E., *Acta Pharmacol. Toxicol.* 29:95, 1971.
- HIMMS-HAGEN, J., *Pharmacol. Rev.* 19:367, 1967.
- HOCH, F.L., *En Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology*, vol. 3, Thyroid, M. A. Green D. H. Solomon (eds.), p. 391, American Physiological Society, Washington D.C., 1974.
- HORWITZ, B.A., *Amer. J. Physiol.* 224:352, 1973.
- HSIEH, A.C.L., CARLSON, L.D., *Amer. J. Physiol.* 199:243, 1957.
- ISMAIL-BOIGI, F., EDELMAN, I.S., *J. Gen. Physiol.* 57:710, 1971.

47. ISRAEL, Y., *Quart. J. Stud. Alc.* 37:293, 1970.
48. ISRAEL, Y., KHANNA, J., LIN, R., *Biochem. J.* 129:447, 1970.
49. ISRAEL, Y., VIDELA, L., MACDONALD, A., BERNSTEIN, J., *Biochem. J.* 134:523, 1973.
50. ISRAEL, Y., BERNSTEIN, J., VIDELA, L., En Alcohol and Aldehyde Metabolizing System, R. G. Thurman, T. Yonetani, J. R. Williamson y B. Chance (eds.), p. 493, Academic Press, New York, 1974.
51. ISRAEL, Y., VIDELA, L., FERNÁNDEZ-VIDELA, V., BERNSTEIN, J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192:565, 1975.
52. ISRAEL, Y., VIDELA, L., BERNSTEIN, J., *Fed. Proc.* 1975. En prensa.
53. JACOBSEN, E., *Pharmacol. Rev.* 4:107, 1952.
54. JANSKY, L., *Biol. Rev.* 48:85, 1973.
55. KALANT, H., SERENY, G., CHARLEBOIS, R., *N. Engl. J. Med.* 268:91, 1963.
56. KATER, R.M.H., CARULLI, H., IBER, F.L., *Amer. J. Clin. Nutr.* 22:1608, 1969.
57. KLINGENBER, M., En The Energy Level and Metabolic Control in Mitochondria, S. Tata, J. M. Targer, E. Quagliariello y E. C. Slater (eds.), p. 189, Adriatica Editrice, Bari, 1969.
58. KREBS, H.A., *Adv. Enz. Reg.* 5:409, 1967.
59. KREBS, H.A., FREEDLAND, R.A., HEMS, R., STUBBS, M., *Biochem. J.* 112:117, 1969.
60. LEEVY, C.M., GEORGE, W., LESKO, W., DEYSINE, M., ABBOTT, C.C., HALLIGAN, E.J., *J. Amer. Med. Assoc.* 178:565, 1961.
61. LEHNINGER, A.L., The Mitochondrion. Molecular Basis of Structure and Function, W. A. Benjamin. Inc., New York, 1964.
62. LELOIR, L.F., MUÑOZ, J.M., *Biochem. J.* 32:299, 1938.
63. LESTER, D., KEOKOSKY, W.Z., FELZENBER, F., *Quart. J. Stud. Alc.* 29:449, 1968.
64. LIEBER, C.S., SPRITZ, N., *J. Clin. Invest.* 45:1400, 1966.
65. LIEBER, C.S., *Ann. Rev. Med.* 18:35, 1967.
66. LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181:279, 1969.
67. LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., *J. Biol. Chem.* 245:2505, 1970.
68. LIEBER, C.S., DE CARLI, L.M., *Science* 179:78, 1970.
69. LINDROS, K.O., HILLBOM, M.E., *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 19:162, 1971.
70. LINDROS, K.O., VIHMA, R., FORSANDER, O.A., *Biochem. J.* 126:945, 1972.
71. LUNDQUIST, F., *Nature* 193:579, 1962.
72. LUNDQUIST, F., TYOSTRUP, H., WINKLER, K., MELENGAARD, K., MUNCK-PETERSEN, S., *J. Clin. Invest.* 41:955, 1962.
73. LUNDQUIST, F., En Biological Basis of Alcoholism, Y. Israel y J. Mardones (eds.), p. 1, Wiley and Sons, New York, 1971.
74. LUNDSGAARD, E., *Compt. Rend. Trav. Lab. Carlsberg (serie química)* 22:333, 1938.
75. McCAFFREY, T., THURMAN, R., En Proceeding of the First International Symposium on Alcohol and Aldehyde Metabolizing Systems, Stockholm, 1973.
76. MENDELSON, J.H., *N. Engl. J. Med.* 283:71, 1970.
77. MENDELSON, J.H., OGATA, M., MELLO, N.K., *Psychosom. Med.* 33:145, 1971.
78. MEZCY, E., TOBON, F., *Gastroenterol.* 61:707, 1971.
79. MEZCY, E., *Biochem. Pharmacol.* 27:137, 1972.
80. MOKHOVA, E.N., ZOROV, D.B., *J. Bioenerg.* 5:119, 1973.
81. MYERS, J.D., HICKAM, J.B., *J. Clin. Invest.* 27:620, 1948.
82. OGATA, M., MENDELSON, J.H., MELLO, N.K., MAJCHROWICZ, E., *Psychosom. Med.* 33:159, 1971.
83. PERMAN, E.S., *Acta Physiol Scand.* 44:241, 1958.
84. PERMAN, E.S., *Acta Physiol. Scand.* 48:323, 1960.
85. PHILLIPS, G.B., DAVIDSON, C.S., *Arch. Int. Med.* 59:646, 1963.
86. PIEPER, W.A., SKEEN, M.J., *Drug Met. Disp.* 1:634, 1973.
87. POPPER, H., *Acta Hepatosplenol.* 8:279, 1961.
88. RAMEY, E.P., GOLDSTEIN, M.S., *Physiol. Rev.* 37:155, 1957.
89. RAPPAPORT, A.M., LOTTO, W.M., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78:14, 1951.
90. RAPPAPORT, A.M., En The Liver, Ch. Rouiller (ed.), p. 265, Academic Press, New York, 1963.
91. RAPPAPORT, A.M., *Microvasc. Res.* 6:212, 1973.
92. RAWAT, A.K., *Europ. J. Biochem.* 6:585, 1968.
93. RAWAT, A.K., LUNDQUIST, F., *Europ. J. Biochem.* 5:13, 1968.
94. REICHLIN, S., BOLLINGER, J., NEJAD, I., SULLIVAN, P., *Mt. Sinai J. Med.* 40:502, 1973.
95. REIS, D.J., *Ann. New York Acad. Sci.* 215:249, 1973.
96. RODRIGO, C., ANTEZANA, C., BARAONA, E., *J. Nutr.* 101:1307, 1971.
97. RUBIN, E., BEATTIE, D., LIEBER, C.S., *Lab. Invest.* 23:620, 1970.
98. RUSCAK, M., WHITTAM, R., *J. Physiol.* 192:595, 1967.
99. SALASPURO, M.P., MAENPAA, P.H., *Biochem. J.* 100:768, 1966.
100. SARDESAI, V.M., WALT, A., En Biochemical and Clinical Aspects of Alcohol Metabolism. V.M. Sardesai (ed.), p. 117, Charles C. Thomas, Springfield, 1969.
101. SCHIMASSEK, H., *Biochem. Z.* 336:468, 1963.
102. SEIDEN, H., ISRAEL, Y., KALANT, H., *Biochem. Pharmacol.* 23:2334, 1974.
103. SELLERS, E.A., YOU, S.S., *Amer. J. Physiol.* 163:81, 1950.
104. SELLERS, E.A., REICHMAN, S., THOMAS, N., YOU, S.S., *Amer. J. Physiol.* 167:651, 1951.
105. SHAFFNER, F., POPPER, H., *Scand. J. Gastroenterol.* (suppl. 7):69, 1970.
106. SKOU, J.C., *Physiol. Rev.* 45:596, 1965.
107. SMITH, M.E., NEWMAN, H.W., *J. Biol. Chem.* 234:1544, 1959.
108. SMITH, D.E., FALLIS, N.E., TETREAULT, L., *N. Engl. J. Med.* 268:91, 1963.
109. STERLING, K., BRENNER, M.A., SALDANHA, V.F., *Science.* 179:1000, 1973.
110. STEVENS, E.D., KIDO, M., *Comp. Biochem. Physiol.* 47A:395, 1974.
111. STOKES, P.E., *Ann. New York Acad. Sci.* 215:77, 1973.
112. THEORELL, H., CHANCE, B., *Acta Chem. Scand.* 5:1127, 1951.
113. THIEDEN, H.I.D., LUNDQUIST, F., *Biochem. J.* 102:177, 1967.
114. THURMAN, R., *Mol. Pharmacol.* 9:670, 1973.

115. TOBON, F., MEZEY, E., J. Lab. Clin. Med. 77:110, 1971.
116. UGARTE, G., VALENZUELA, J., En *Biological Basis of Alcoholism*. Y. Israel y J. Mardones (eds.), p. 133, Wiley and Sons, New York, 1971.
117. UGARTE, G., ITURRIAGA, H., PINO, M.E., PEREDA, T., En *Alcoholic Liver Pathology*, J. M. Khanna, Y. Israel y H. Kalant (eds.), p. 341, Addiction Research Foundation of Ontario, Toronto, 1975.
118. VENDSBORG, P.B., SCHAMBYE, P., *Acta Pharmacol. Toxicol.* 28:113, 1970.
119. VIDELA, L., Etapa Limitante del metabolismo de etanol en hígado de rata y el efecto de su administración crónica. B. Q. Tesis, Universidad de Chile, 1970.
120. VIDELA, L., ISRAEL, Y., *Arch. Biol. Med. Exper.* 7: R-94, 1970.
121. VIDELA, L., ISRAEL, Y., *Biochem. J.* 118:275, 1970.
122. VIDELA, L., *Metabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol administration*. M. Sc. Thesis, University of Toronto, 1972.
123. VIDELA, L., BERNSTEIN, J., ISRAEL, Y., *Biochem. J.* 134:507, 1973.
124. VIDELA, L., FLATTERY, K.V., SELLERS, E.A., ISRAEL, Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192:575, 1975.
125. VIDELA, L., ISRAEL, Y., *Biochem. Pharmacol.* Enviado para publicación.
126. WALKER, J.E.C., GORDON, E.R., *Biochem. J.* 119: 511, 1970.
127. WEISS, A.K., *Amer. J. Physiol.* 188:430, 1957.
128. WILLIAMSON, J.R., SCHOLZ, R., BROWNING, E.T., THURMAN, R.G., FUKAMI, M.H., *J. Biol. Chem.* 244:5044, 1969.
129. WOLFF, J., WOLFF, E.C., *Biochim. Biophys. Acta* 26:387, 1957.
130. YLIKAHRI, R.H., MAENPAA, P.H., *Acta Chem. Scand.* 22:1707, 1968.
131. YLIKAHRI, R.H., MAENPAA, P.H., HASSINEN, I.E., *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 46:137, 1968.
132. YOU, R.W., SELLERS, E.A., *Endocrinol.* 49:374, 1951