

11227
2ej. 25

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

NIVELES SANGUINEOS DE ADENOSINA, NUCLEOTIDOS DE ADENINA,
LACTATO/PIRUVATO, GLUTAMATO/ALFA-CETOGLUTARATO, Y
FOSFOLIPIDOS DE MEMBRANA DE ERITROCITOS EN ENFERMOS
CON HEPATITIS ALCOHOLICA Y CIRROSIS ALCOHOLICA.



SECRETARIA
DE LA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Handwritten signature and initials

TESIS DE POSGRADO

Que Para Obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta

DR. WALTER ALBERTO GLENDER DIAZ

Handwritten signature and notes

MEXICO, D.F.

AGOSTO DE 1985.

FALLA DE CRIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	pág. 1
METODOLOGIA	pág. 27
RESULTADOS Y DISCUSION	pág. 32
CONCLUSION	pág. 49
BIBLIOGRAFIA	pág. 51
APENDICE	Tablas I-XIX

I N T R O D U C C I O N

Desde mi estancia de 1976 a 1980 con la Dra. Victoria Chagoya de Sánchez en el Departamento de Bionergética, Instituto de Fisiología Celular, UNAM., ha sido interés constante del grupo el estudiar la utilización de la adenosina en la hepatotoxicidad inducida por fármacos.

La idea anterior surgió a partir de que Chagoya y cols (1) encontraron un incremento del 40% en la poza de ATP del tejido hepático, posterior a la administración de adenosina. Por el contrario, ciertos hepatotóxico disminuían este parámetro (2).

Resultados iniciales alentadores demostraron que la administración de adenosina a ratas, era capaz de prevenir el hígado graso inducido por etanol (3), tetracloruro de carbono (4), cicloheximida (5) y etionina (6).

Igualmente se describieron los diversos mecanismos de protección hepática mediante el cual el nucleósido ejercía su efecto (4-9).

Posteriormente, durante mi formación como residente de Medicina Interna en el Hospital General de México, consideré oportuno valorar en humanos los hallazgos antes mencionados, siendo el motivo de la actual tesis.

Para ello, lo primero fue conocer algunos aspectos metabólicos de la insuficiencia hepática, es especial, los relacionados con los nucleótidos de adenina, adenosina, índice de transmetilación, parejas de oxido-reducción y fosfolípidos de membrana de eritrocito. Se seleccionaron enfermos alcohólicos, dado que es la primera causa de insuficiencia hepática en nuestro país (10), además de ser el modelo de hepatotoxicidad más estudiado por nuestro grupo.

Basándonos en las consideraciones anteriores, he dividido la introducción en:

I.-METABOLISMO Y EFECTOS METABOLICOS DEL ETANOL.

1)OXIDACION DEL ETANOL VIA LA ALCOHOL DESHIDROGENASA (ADH).

A.-Caracterización Química de la Oxidación del Etanol.

B.-Hiperlactacidemia, Cetosis e Hiperuricemia.

C.-Alteraciones en el Metabolismo de Lípidos.

D.-Alteraciones en el Metabolismo Proteico, Incluyendo Colágena.

E.-Cambios Metabólicos Producidos por el Acetaldehido.

a)Edema de los Hepatocitos y su Posible Relación con las Alteraciones Microtubulares, Hipertensión Portal, y Necrosis.

b)Aumento de la Lipoperoxidación.

F.-Alteraciones Metabólicas Asociado a la Producción de Acetato.

G.-Patogénesis de los Cambios en la Poza de ATP Inducido por el Etanol y Acetaldehido.

2) SISTEMA MICROSOMAL DE OXIDACION DEL ETANOL (MEOS) .

3) SISTEMA DE OXIDACION DE LA CATALASA.

II.-EFECTOS METABOLICOS HEPATICOS PRODUCIDOS POR LA ADMINISTRACION DE ADENOSINA.

1) EFECTO GENERALES EN EL METABOLISMO HEPATICO.

2) EFECTO PROTECTOR DE LA ADENOSINA EN LA INTOXICACION AGUDA DE CICLOHEXIMIDA Y TETRACLORURO DE CARBONO.

3) EFECTO PROTECTOR DE LA ADENOSINA EN LA INTOXICACION AGUDA DE ETANOL.

III.-EFECTOS METABOLICOS DE LA DEPLETACION HEPATICA DE ATP.

I.-METABOLISMO Y EFECTOS METABOLICOS DEL ALCOHOL

1) OXIDACION DEL ETANOL VIA LA ALCOHOL DESHIDROGENASA (ADH).

El hepatocito contiene tres principales caminos para el metabolismo del etanol, cada uno localizado en un compartimento subcelular diferente: La vía de la alcohol deshidrogenasa en el citosol ó fracción soluble celular, el sistema oxidativo microsomal (MEOS) localizado en el retículo endoplásmico, y el sistema de la catalasa localizado en los peroxisomas.

A.-Caracterización Química de la Oxidación del Etanol.

La alcohol deshidrogenasa (ADH) se encuentra en el citosol del hepatocito y cataliza la conversión de etanol a acetaldehído, siendo el camino principal de degradación del etanol.

Durante la oxidación del etanol por la ADH, es transferido hidrógeno del sustrato (etanol) al cofactor nicotinamida adenin dinucleótido (NAD), convirtiéndose esta última a su forma reducida (NADH) con la concomitante producción de acetaldehído.

Como resultado neto, en el primer paso de la oxidación del etanol se produce un exceso de equivalentes reductores en el citosol, primordialmente en la forma de NADH. Por lo tanto, cuando se ingiere etanol hay un cambio en el potencial redox del citosol, reflejado en los niveles de lactato y piruvato (11-14). El estado redox alterado, es en cambio responsable de una variedad de alteraciones metabólicas. Algunas de éstas como la hiperlactacidemia, está ligada a la mayor utilización del exceso de NADH en el citosol.

B.-Hiperlactacidemia, Acidosis Láctica, Cetosis, e Hiperuricemia.

Los cambios en el estado redox asociados con la oxidación del etanol favorece la formación de lactato. El aumento de los niveles de lactato está dado por el aumento de su producción en el hígado (15), ó debido a una disminución en la utilización por el lactato proveniente del tejido extrahepático (16). La hiperlactacidemia tiene efectos importantes en el metabolismo del ácido úrico. Los niveles altos de láctico en sangre disminuyen la excreción urinaria de úrico, ocasionando hiperuricemia (17).

La cetosis en el alcohólico no ocurre exclusivamente por el ayuno, sino también a un aumento selectivo de los niveles de B-hidroxiacetato (18). El alcohol como hepatotóxico puede contribuir a aumentar la degradación de nucleoproteínas hepáticas, ocasionando hiperuricemia. De hecho, es bien conocida la hiperproducción de úrico en sujetos gotosos (19).

C.-Alteraciones en el Metabolismo de Lípidos.

En el hígado, el aumento de la relación NADH/NAD aumenta la concentración de alfa-glicerofosfato (20), que favorece la acumulación de triglicéridos hepáticos (21). Los equivalentes reductores ó de hidrógenos son transferidos a la mitocondria por varios mecanismos llamados "lanzaderas ó shuttles".

Normalmente, los ácidos grasos son oxidados en la B-oxidación y en el ciclo de Krebs, sirviendo como donadores de hidrógenos para la cadena respiratoria. Sin embargo, cuando el etanol es oxidado los equivalentes de hidrógeno generados sustituyen a los provenientes del ciclo de Krebs.

Posterior a la administración de etanol, las mitocondrias tienden a un estado redox más reducido, medido por las concentraciones de B-hidroxibutirato y acetoacetato. Aún más, el cambio del estado redox asociado a la oxidación del etanol disminuye la concentración hepática de oxaloacetato (22), cuya disponibilidad controla la actividad de la citrato sintetasa.

La mitocondria por lo tanto utilizará los equivalentes de hidrógeno provenientes del catabolismo del etanol, y no los provenientes de la oxidación de los fragmentos de 2 carbonos de los ácidos grasos. Por lo tanto, los ácidos grasos que normalmente son la fuente principal de energía del hígado(23) son suplantados por el etanol.

Se ha demostrado igualmente, una disminución en la oxidación de ácidos grasos por el etanol in vivo (24). Este cambio ocasiona que se deposite grasa proveniente de la dieta ó de la síntesis de ácidos grasos endógenos, en el hígado (25). Este mecanismo es la principal causa de esteatosis hepática.

Teóricamente, los lípidos que se acumulan en el hígado provienen de 3 fuentes principales:

- a) lípidos de la dieta que alcanzan el torrente sanguíneo en forma de quilomicrones.
- b) lípidos del tejido adiposo que llegan al hígado en la forma de ácidos grasos libres.
- c) lípidos sintetizados en el hígado mismo.

Estos ácidos grasos de diferentes orígenes pueden acumularse en el hígado debido a diversos disturbios metabólicos:

- a) disminución en la oxidación de lípidos por el hígado.
- b) aumento de la lipogénesis hepática.
- c) disminución en la liberación de lipoproteínas.
- d) aumento de la movilización de grasa periférica.
- e) aumento de la captación de lípidos circulantes.

Dependiendo del estado metabólico del individuo, tanto una disminución de la oxidación lipídica como un aumento de la lipogénesis hepática, pueden estar asociados a la oxidación del etanol y la simultánea generación de NADH.

Al contrario del estado postprandial, en el cual hay un aumento de la lipogénesis y de la utilización de la grasa proveniente de la dieta (26), en el estado de ayuno el etanol no estimula la síntesis de ácidos grasos (27).

En el humano, la concentración de ácidos grasos circulantes no aumenta aún con cantidades importantes, tales como 300gm de alcohol por día. Únicamente, se incrementa posterior a la ingesta de 400g/día (28). En estudios a corto plazo, la administración de etanol ocasiona una disminución de los niveles de ácidos grasos libres (29) y del recambio de los mismos (30), aunado a una reducción del glicerol sérico (31). El efecto del etanol sobre la movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo está mediado por el acetato (32), el cual es el metabolito final del etanol en el hígado.

En conclusión, dependiendo de las condiciones experimentales, el alcohol estimula la movilización de ácidos grasos a través de una liberación de catecolaminas, ó la disminuye vía el acetato.

Una vez que el hígado graso se ha desarrollado, la acumulación de grasa no aumenta indefinidamente aunque el consumo de etanol continúe (33). Si los cambios hepáticos inducidos por el etanol en el estado redox tuviesen un papel primordial en la acumulación de grasa, uno esperaría encontrar una concordancia de magnitud y tiempo entre el estado redox e hígado graso. Lo anterior ha sido confirmado en ratas alimentadas crónicamente con etanol, los cambios del estado redox disminuyen paulatinamente conforme cesa la acumulación de grasa (13).

Aparentemente, el estado redox juega un papel primordial en la génesis del hígado graso y la progresión a otros estadios se deben a factores diferentes del estado redox.

D.-Alteraciones del Metabolismo Proteico, Incluyendo Colágena.

El estado redox altera la síntesis proteica. Posterior a la administración de etanol, se ha observado una inhibición de la síntesis de proteínas in vitro (34). El efecto ha sido menos consistente in vivo. Sin embargo, no todas la proteínas son afectadas de igual manera. La síntesis de proteínas fibrosas como la colagena aumenta.

La acumulación de la colágena durante el desarrollo de la hepatopatía alcohólica esta acompañado de un aumento en la síntesis de colágena y/o una disminución de su degradación. El mecanismo de degradación de la colágena en el hígado es complejo: Inicialmente se presenta un aumento en la actividad de la colagenasa neutra, seguida de una disminución (35).

Un posible mecanismo por el cual el consumo de etanol aumente la síntesis de colágena es a través del lactato. Concentraciones elevadas de lactato están asociadas a un aumento de la actividad de la peptidil prolina hidroxilasa in vitro (36) e in vivo (37).

Se ha sugerido que la poza libre de prolina hepática regule la síntesis de colágena (38), y ésta se incrementa con la administración de etanol (39), siendo mayor en la cirrosis (40). En pacientes con cirrosis alcohólica se ha reportado un incremento en la prolina e hidroxiprolina sérica (41).

Recientemente se ha postulado que el lactato pueda regular la colágena hepática, inhibiendo la prolina oxidasa (42). Igualmente se ha descrito un estado redox mitocondrial más reducido en pacientes con sepsis y cirrosis, que favorecerían la elevación de lactato y prolina (43). El papel respectivo de cada uno de estos hallazgos aún está por determinarse.

E.-Cambios Metabólicos Producidos por el Acetaldehído.

El acetaldehído es el primer producto de oxidación del etanol, ya sea por la vía de la ADH en el citosol ó por el sistema microsomal. Las concentraciones de acetaldehído después de la administración de alcohol son bajas, excepto posterior a la administración de disulfiram. Es aceptado que la oxidación del acetaldehído es vía la deshidrogenasa del acetaldehído cuya actividad es básicamente mitocondrial. La oxidación del acetaldehído genera NADH, efecto que explica algunos de las reacciones adversas de este compuesto.

El acetaldehído es un agente altamente reactivo que puede ejercer algunos efectos tóxicos directos por si mismo. Es capaz de fijarse a las proteínas, efecto magnificado por la ingestión crónica de etanol (44).

Korsten y cols (45) demostraron que posterior a la ingestión aguda de etanol, los sujetos alcohólicos presentaron una meseta más alta en los niveles de acetaldehído que los no alcohólicos. Lo anterior es debido a un aumento en la producción de acetaldehído, aunado a una disminución de su catabolismo, secundario al daño hepático mitocondrial inducido por el etanol (46).

El consumo crónico de etanol reduce la capacidad mitocondrial para oxidar el acetaldehído sin importar la presencia de sustratos dependientes de la NAD deshidrogenasa (47). Lo anterior es debido en parte a una disminución en la capacidad de reoxidar el NADH por el consumo crónico de etanol (47).

En sujetos alcohólicos ha sido encontrada una actividad baja de la aldehído deshidrogenasa, la cual es reversible posterior a un período de abstinencia (12). La capacidad mitocondrial disminuida para oxidar el acetaldehído, asociado a un aumento en la oxidación del etanol, y por lo tanto mayor generación de acetaldehído, resulta en un desequilibrio entre la producción y utilización de acetaldehído. Tales mecanismos pueden resultar en niveles elevados de acetaldehído como los vistos en sujetos alcohólicos.

a) Edema de los Hepatocitos y su Posible Relación con las Alteraciones Microtubulares, Hipertensión Portal, y Necrosis.

Las complicaciones iniciales y más frecuentes de la hepatopatía por etanol son el depósito de grasa y la hepatomegalia. Esta última, ha sido atribuida tradicionalmente a la acumulación de lípidos. Sin embargo, se ha visto que los lípidos contribuyen únicamente con la mitad del aumento de peso del hígado (48). La otra mitad está dado por un aumento del contenido de proteínas (49), secundario a la disfunción del sistema microtubular por el acetaldehído. El bloqueo de la función tubular afecta el transporte de lípidos biliares (50), lo que se ha asociado a una proliferación del aparato de Golgi (51).

Igualmente, se ha demostrado un aumento del número de células mesenquimatosas en el hígado (49). Sin embargo, esto no contribuye de manera importante a la hepatomegalia. El edema de los hepatocitos asociado al consumo crónico de alcohol se relaciona con una reducción del espacio intercelular y a hipertensión portal (52).

El edema de los hepatocitos puede contribuir a la hipertensión portal (53), aunque la fibrosis perivenular y perisinusoidal pueda ser más importante en el estado precirrótico. En la hepatopatía alcohólica, algunas células aumenta 2 a 3 veces su diámetro, por lo tanto su volúmen aumenta de 4 a 10 veces. Todavía está por dilucidarse la proporción en que estos factores contribuyen a la necrosis asociada a la hepatopatía alcohólica.

b) Aumento de la Lipoperoxidación.

Los grupos aldehidos tienen la facilidad de reaccionar con los mercaptanos, y la L-cisteína podría formar un complejo con el acetaldehido para formar un hemiacetal. La fijación de acetaldehido a la cisteína y/o al glutatión pueden contribuir a la depletación del glutatión hepático que ocurre en algunos alcohólicos (54).

El glutatión es uno de los mecanismos capaces de secuestrar radicales libres tóxicos. Una disminución severa del glutatión favorece la lipoperoxidación (55), y el daño puede ser aún mayor debido a la inducción del sistema microsomal por el consumo crónico de etanol.

Se sabe que el sistema microsomal, el cual requiere NADPH y oxígeno, es capaz de generar lipoperoxidos. Este aumento en la lipoperoxidación probablemente esté mediado por acetaldehido (56). Teóricamente, el aumento en la actividad del sistema microsomal NADPH oxidasa por el consumo de etanol (57, 58) podría aumentar la producción de peróxido de hidrógeno, favoreciendo la lipoperoxidación.

En ratas se ha demostrado, que se necesitan cantidades muy grandes de etanol (5-6 gm/Kg) para provocar lipoperoxidación (59), mientras que dosis más pequeñas (3 gm/kg) no tuvieron efecto (60). Sin embargo, después de ingerir crónicamente etanol, se requieren dosis muy pequeñas para provocar la lipoperoxidación, y este efecto es parcialmente revertido con la administración de metionina, un precursor de glutatión (60). Se ha demostrado igualmente que la depletación de glutatión, per se no es capaz de producir daño hepático (61).

F.-Alteraciones Metabólicas Asociado a la Producción de Acetato.

El papel del acetato está menos claro que el de acetaldehído. El acetato es capaz (62) de aumentar el gasto cardíaco, la contractilidad miocárdica y el flujo coronario. El efecto del aumento de la concentraciones séricas de acetato en otros órganos de la economía, no está bien dilucidado. En el tejido adiposo, el acetato inhibe la lipólisis (63). En el hígado promueve la esteatosis (64).

Aún más, debido a su conversión a acetil coenzima A, el acetato promueve la degradación de ATP en AMP. Este último, puede ser reciclado a ATP ó degradarse a purina y ácido úrico. Es posible que la alta demanda de ATP que induce el etanol, pueda contribuir a su toxicidad, de una manera similar a la producida con la administración de fructosa (65).

2) SISTEMA MICROSOMAL DE OXIDACION DEL ETANOL (MEOS).

Un sistema microsomal capaz de oxidar metanol, pero con baja capacidad para oxidar etanol, fue descrito por Orme-Johnson y Ziegler (66). Este sistema no era capaz de oxidar alcoholes alifáticos, y era altamente sensible a inhibidores de la catalasa como la azida de sodio.

Posteriormente Lieber y cols (67, 68) del trabajo de Lieber) describieron un sistema microsomal con capacidad para oxidar etanol 10 veces mayor que el anterior, con la característica de ser insensible a los inhibidores de catalasa, y con capacidad para oxidar alcoholes alifáticos de cadenas largas. Este sistema consiste en:



Posterior a la administración aguda de etanol, la capacidad oxidativa de este sistema es baja. Sin embargo, puede contribuir hasta en 1/3 parte en el aclaramiento del etanol en individuos que lo ingieren crónicamente ó cuando se encuentra una etanolemia superior de 20mM (69).

Esta vía es capaz de oxidar metanol (66) y otros alcoholes como el butanol y propanol. Todos son convertidos a sus respectivos aldehidos con la participación del citocromo P-450 microsomal, una NADPH reductasa y fosfolípidos específicos (47).

3) SISTEMA DE LA CATALASA.

Esta vía se localiza en peroxisomas y en la mitocondria (70); en esta última, solo en pequeñas cantidades.

La catalasa es capaz de oxidar etanol in vitro, añadiendo a la preparación un sistema generador de H₂O₂. La reacción es la siguiente:



En vista de que se considera que la actividad de la catalasa es dependiente de la disponibilidad de H₂O₂, su actividad en el catabolismo de etanol está superditada a la producción fisiológica de H₂O₂.

Se ha calculado que la catalasa puede oxidar el 2% del etanol administrado al animal intacto (71); Sin embargo, con el uso de inhibidores específicos, se ha encontrado que el sistema puede utilizar hasta el 5% del etanol total.

La catalasa puede actuar en coordinación con el MEOS. El NADPH producido por este último, puede dar la suficiente cantidad de peróxidos para que la catalasa tenga un papel significativo en la oxidación del etanol (72).

Al parecer, la participación de este sistema puede ser incrementado durante el consumo crónico de etanol, al aumentar la concentración endógena de peróxidos.

G.-Patogénesis de los Cambios en la Poza Hepática de ATP, Inducido por Etanol y Acetaldehído.

Debido a que la cadena de transporte de electrones en la mitocondria está relacionada con la síntesis de compuestos de alta energía (ATP) a partir de la oxidación de NADH, y a que como resultado del catabolismo del etanol en el hígado existe un aumento de equivalentes reductores citoplásmicos en la forma de NADH que origina un aumento similar en la mitocondria vía los mecanismos de "shuttles", cabría esperar un aumento del ATP celular. De hecho, posterior a la ingesta aguda de etanol se ha demostrado un aumento en los niveles celulares de ATP (73).

Numerosos estudios, comenzando por los de Banks (74) y Rubin (75), indican que la ingestión crónica de etanol ocasiona alteraciones del funcionamiento mitocondrial que afectan la transformación de la energía química a través de la respiración.

El hecho es que la ingestión crónica de etanol y de acetaldehído ocasiona una disminución de los niveles de ATP en el hígado (76) y el cerebro (77). Sin embargo, el efecto de la ingestión aguda de etanol sobre los niveles de ATP es bastante variable (14).

La patogénesis de la deficiencia de ATP inducida por el consumo crónico de etanol es controversial. Hasta el momento se han considerado varias hipótesis:

Gordon (78) sugiere que la elevación de los acil CoA derivados de ácidos grasos de cadena larga impiden la translocación del ADP a nivel mitocondrial. En consecuencia ocasiona una reducción del ATP generado por la fosforilación oxidativa. La velocidad de la cadena respiratoria acoplada a la síntesis de ATP está controlada por la disponibilidad de ADP y de fósforo inorgánico (potencial fosfato). De aquí, que la poza de ATP hepático esté reducida debido a una disminución en la síntesis de ATP.

Gordon (78) demostró que los Acil CoA derivados de ácidos grasos se elevan posterior a las 2 semanas de ingerir etanol (36% de las calorías), y que los niveles de ATP disminuyen un 50% a las 4 semanas, abatiéndose concomitantemente la actividad de translocasa en un 35%. Los efectos anteriores fueron prevenidos al utilizar albúmina desgrasada con el objetivo de capturar los ácidos grasos. Los resultados anteriores sugieren que los derivados Acil CoA mitocondriales ocasionan la disminución de la síntesis de ATP y la caída de los niveles de ATP que se encuentra in vivo.

Cederbaum et al (79) fracasó en confirmar la reducción de la actividad de la translocasa mitocondrial de nucleótidos de adenina demostrada por Gordon (78).

La disminución en la velocidad de síntesis de ATP puede ser debida también a una pérdida del control respiratorio ó a una inhibición del flujo de electrones a nivel de la cadena de transporte de electrones. El efecto de la ingestión de etanol en los 3 sitios de fosforilación oxidativa han sido ampliamente demostrado.

El consumo crónica de etanol (36% de calorías) y de acetaldehído in vitro (0.5-3mM) deprimen la transferencia de electrones a través del complejo de la NADH deshidrogenasa e igualmente la transducción de energía en el sitio I de acoplamiento respiratorio (79, 80). Los niveles de acetaldehído empleados en estos casos fueron mucho más elevados que los niveles fisiológicos-menor de 250nmolas/gm peso húmedo hepático- (81). Estos resultados sugieren que el etanol daña el complejo de la NADH-ubiquinona oxidoreductasa en la cadena respiratoria (78, 79).

Por otro lado, Rubin et al (74) demostraron una disminución del 20% en la actividad de la citocromo a-a3 y del 15% en la citocromo b.

Bernstein y Penniall (82) corroboraron estos hallazgos además de demostrar que el consumo crónico de etanol (solución 10% durante 35 días) ocasiona un decremento del 59% en la citocromo oxidasa y del 42% en la coenzima Q.

Aún más, Salerno y Ohnishi (83) han demostrado que concentraciones relativamente altas de etanol (20-100mM) ó de acetaldehído (1-10mM) producen alteraciones en las ferrosulfoproteínas de la cadena respiratoria. El núcleo más sensible de las ferrosulfoproteínas se encuentra a nivel de la región de la NADH deshidrogenasa.

Existe una basta evidencia de que la ingestión crónica de etanol y de acetaldehído in vitro deprimen el estado III y IV mitocondrial y que disminuye el control respiratorio del hepatocito (80, 82, 84-86). Lo anterior es cierto para una variedad de sustratos utilizados para alimentar la cadena respiratoria.

Se han realizado experimentos alterando la composición de los componentes de la dieta, así cuando esta tiene un porcentaje lipídico bajo (4%) ó alto en colina (87), ocasiona una depresión del 50% en el estado III respiratorio, siendo mayor aun en las alimentadas con etanol. Rogers y Higgins (88) han propuesto que la mayor especificidad sobre el sitio I de la cadena respiratoria sea debido a un mayor ambiente lipofílico de la NADH deshidrogenasa que los otros sitios oxidantes de FADH.

Igualmente, se ha demostrado que los niveles hepáticos de acetaldehído varían de acuerdo al tipo de dieta durante el consumo crónico de etanol (81). Observaciones similares han sido encontradas en otros órganos (89, 90).

El acetaldehído in vitro a altas concentraciones (1 a 12mM) interfiere con diversas funciones mitocondriales relacionadas con la inhibición de la fosforilación oxidativa y desacoplamiento mitocondrial (80). La utilización de la energía es inhibida por el acetaldehído, incluyendo la captación de calcio dependiente de ATP, el transporte de aniones y la actividad de las lanzaderas ó shuttles (80). La ingestión crónica de alcohol reduce la capacidad de la mitocondria de oxidar el acetaldehído, el cual teóricamente potenciaría el daño mitocondrial a nivel de la cadena respiratoria debido al nivel sanguíneo elevado del tóxico (90). En este contexto, los niveles hepáticos de ATP disminuyen por una síntesis inadecuada.

Otra hipótesis, concluye que la disminución energética es debida a un aumento en la utilización celular del ATP.

Primeramente, se observó un aumento en el consumo de oxígeno por rebanadas de tejido hepático (91). El efecto de los agentes desacoplantes tales como el dinitrofenol no aumentaron el consumo de oxígeno (92).

Sin embargo, el aumento del consumo de oxígeno se observó 18 horas después de ingerir etanol, cuando los niveles de alcohol y acetaldehído son insignificantes (93). Durante este intervalo las mitocondrias mostraron un control respiratorio y estados III - IV mitocondriales normales (93). Esto sugiere, que la depresión en la respiración y la pérdida del control respiratorio encontrada por Gordon (94) y Rubin (75) después de la ingesta de etanol, son rápidamente reversibles durante el periodo de abstinencia.

El aumento en el consumo de oxígeno es abolido por ouabaina, a través de inhibir la ATPasa de sodio-potasio, sugiriendo que la deficiencia de ATP inducida por el etanol es debida a un aumento en la hidrólisis de ATP por la bomba de sodio-potasio en la membrana del hepatocito (95). Este fenómeno es reproducido con la hormona tiroidea (91) y durante el periodo de aclimatación al frío de los animales (96). Cualesquiera de estas modalidades inducen un aumento de los niveles de la actividad de la alfa-glicerofosfato deshidrogenasa por un aumento de la hormona tiroidea en la mitocondria (96).

El aumento del consumo de oxígeno inducido por el etanol ha sido igualmente observado en experimentos con hígado perfundido (97). Shaw y cols (98) demostraron en primates que el consumo crónico de alcohol (50% de las calorías) y un ayuno de 12 horas disminuyen la P_{O_2} en la vena hepática, sugiriendo que el aumento del metabolismo hepático baja la P_{O_2} al incrementar el consumo celular de oxígeno.

El estado hipermetabólico por alcohol puede ser bloqueado con propiltiouracilo (99), lo que apoya la hipótesis de que es tiroideo dependiente. Aún más, la adrenalectomía, la tiroidectomía y la administración de fentolamina previenen el estado hipermetabólico (100).

Este estado puede ser reproducido con la administración de una dosis única de epinefrina y es bloqueado con fentolamina (100). El estado hipermetabólico inducido por etanol puede representar un estado de hipersensibilidad alfa adrenérgica en el cual la hormona tiroidea y adrenérgica juegan un papel permisivo.

Las catecolaminas están envueltas en la patogénesis de la necrosis central ocasionada por otros hepatotóxicos dado que la depleción de catecolaminas con reserpina previene la necrosis central inducida por el tetracloruro de carbono (101). Se han demostrado fluctuaciones en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos durante la ingestión aguda de etanol y durante el periodo de abstinencia (102-103). Estas fluctuaciones probablemente sean el resultado de cambios en la liberación de catecolaminas (104).

La consecuencia del primer tipo de deficiencia de ATP es la reducción de los procesos dependientes de energía a nivel celular, tales como el transporte de equivalentes reductores del citosol a la mitocondria durante la oxidación del etanol (105) ó la conversión de ácidos grasos de tipo 18:2 a 20:4, que parece ser inhibida por la ingestión crónica de alcohol (106).

El segundo tipo de deficiencia de ATP puede explicar la preferencia del daño centrilobular observado en los alcohólicos. Probablemente, el estado hipermetabólico por etanol aumenta la vulnerabilidad de la celdilla hepática a la necrosis por hipoxia (99).

**II.-EFECTOS METABOLICOS HEPATICOS PRODUCIDOS POR LA
ADMINISTRACION DE LA ADENOSINA.**

1)EFECTOS GENERALES EN EL METABOLISMO HEPATICO.

Chagoya y colaboradores demostraron que la administración de adenosina (200mg/Kg) induce un incremento en la poza de ATP y aumenta la carga energética in vivo (1). No obstante que el mecanismo de este efecto del nucleósido no está bien dilucidado, el aumento en la disponibilidad de ATP puede determinar las modificaciones metabólicas que mimetizan el patrón metabólico de un animal alimentado, como se observa cuando se administra la adenosina.

Uno de estos efectos es el aumento en la actividad glucogénica. El nucleósido estimula 13 veces la incorporación de 14C-glucosa a glucógeno (107); efecto que se relaciona con un aumento en 8 veces de la actividad de la glucógeno sintetasa (108).

La incorporación de 14C-alanina a glucógeno se estimula por el nucleósido de adenina (107), además de incrementar la formación de glucosa a partir de lactato (109).

Se ha demostrado, por otro lado, un efecto antilipolítico del nucleósido (110) que, junto con su efecto sobre la acil-CoA sintetasa, modifica la disponibilidad del acil-CoA derivados en el tejido hepático (111).

Otros dos efectos: un aumento en la lipogénesis del tejido adiposo (107) y una disminución de la lipogénesis hepática (112) con los efectos mencionados anteriormente, señalaban a la adenosina como una arma de estudio para la hepatotoxicidad. En la hepatotoxicidad predominan los procesos catabólicos sobre los biosintéticos (113), los cuales son estimulados por adenosina.

Utilizando la adenosina como un fármaco de acciones opuestas a las alteraciones metabólicas inducidas por varios hepatotóxicos, se han revelado otras acciones del nucleósido sobre el metabolismo hepático (113).

**2)EFECTO PROTECTOR DE LA ADENOSINA EN LA INTOXICACION AGUDA DE
CICLOHEXIMIDA Y TETRACLORURO DE CARBONO.**

La administración de adenosina previene totalmente el hígado graso inducido por cicloheximida (5). En este modelo, el nucleósido evita el incremento en la incorporación de ácidos grasos inducida por el tóxico y bloquea la acumulación de grasa (5).

En otro modelo de hepatotoxicidad, administrando tetracloruro de carbono a ratas, se observó que el nucleósido de adenina (4) es capaz de prevenir parcialmente el hígado graso y la elevación de las transaminasas por la necrosis hepática. Este efecto del nucleósido se correlaciona con una actividad antilipoperoxidativa (4).

Recientemente, Díaz Muñoz y cols (9) comprobaron que la acción de la adenosina está relacionada a la lipoperoxidación dependiente de NADPH, y que es capaz de prevenir la disminución del glutatión reducido y el aumento del glutatión oxidado, cambios inducidos por la administración de CC14. Al administrar alopurinol, un inhibidor del catabolismo de purinas, no se observó la acción antilipoperoxidativa de la adenosina (9), lo que sugiere que la acción del nucleósido está relacionada a las propiedades del ácido úrico y xantina de secuestrar los radicales libres descrita por otros autores (114).

3)EFECTO PROTECTOR DE LA ADENOSINA EN LA INTOXICACION AGUDA POR ETANOL.

La administración de adenosina evita parcialmente la formación de hígado graso inducido por etanol (3). El estudio de la dinámica de lípidos de estos animales muestra que el nucleósido no modifica el aporte de ácidos grasos de los tejidos periféricos al hígado (3); pero, por otro lado, disminuye la cantidad de triglicéridos circulantes, indicando que existe un bloqueo parcial del incremento en la esterificación hepática inducida por el tóxico (3).

En estas condiciones, la relación NAD/NADH disminuida por el etanol, es protegida parcialmente por la administración conjunta de adenosina (3). Se demostró una buena correlación entre la concentración de triglicéridos circulantes y el estado de oxido-reducción de los piridin-nucleótidos (3).

En presencia de adenosina el etanol desaparece más rápidamente, sugiriendo un incremento de su oxidación in vivo (3). Los efectos del nucleósido se magnificaron en presencia de alopurinol (3), un inhibidor del catabolismo de purinas.

Con la utilización del alopurinol, se descartó la posibilidad de que el efecto de la adenosina fuera a través de otros sistemas de oxidación del etanol independientes de la alcohol deshidrogenasa. Por ejemplo, el sistema de la catalasa que utiliza H₂O₂ en la oxidación del etanol. La adenosina al ser metabolizada hasta ácido úrico genera peróxidos que podrían ser utilizados por la catalasa y oxidar más etanol por esta vía.

Sin embargo, en presencia de alopurinol se obtiene un efecto protector de los cambios de estado redox mitocondrial por la adenosina en animales tratados con etanol (115). Aún más, en presencia de alopourinol se magnificaron los efectos de la adenosina encontrados anteriormente (115).

Estos trabajos apuntan a que el efecto de la adenosina puede estar basado en un aumento en la disponibilidad de NAD citoplásmico, resultado de una mayor reoxidación de los equivalentes reductores generados durante la oxidación del etanol (115).

En este contexto, estudios con mitocondrias aisladas de hígados provenientes de animales tratados con adenosina, muestran un mayor consumo de sustratos de sitio I cuando la mitocondria está en condiciones fosforilantes en presencia de ADP (estado III), efecto que es menos notorio cuando se utiliza succinato como sustrato de cadena respiratoria (6). La respiración desacoplada con dinitrofenol, es mayor también en animales tratados con el nucleósido cuando se compara con su respectivo control.

Este efecto de la adenosina se confirma al utilizar partículas sub-mitocondriales, donde es patente un aumento en la utilización de NADH por dichas preparaciones inducido por el nucleósido (6).

Recientemente, Hernández-Muñoz (8) encontró un incremento en la oxidación del etanol en rebanadas de hígados provenientes de ratas tratadas con adenosina, indicando una mayor disponibilidad de NAD citoplásmico. La adenosina fue capaz de estimular el shuttle de malato aspartato in vivo y en mitocondrias aisladas (8). Sugiriendo, que el efecto de la adenosina pueda estar localizado en la membrana mitocondrial. Esta acción se refleja en el aumento de la capacidad oxidativa mitocondrial en presencia y ausencia de etanol, en el aumento del potencial eléctrico de membrana, y en la estimulación de la gluconeogénesis y ureogénesis, vías que dependen de la actividad del "shuttle" malato aspartato, el cual es estimulado por adenosina (8).

III.-EFECTOS METABOLICOS DE DEPLETACION HEPATICA DE ATP.

Numerosas alteraciones metabólicas ocurren cuando la concentración de ATP del hepatocito desciende bruscamente. La naturaleza y magnitud de estos cambios dependen de varios parámetros incluyendo especie, velocidad de decremento del ATP, agente agresor, y la magnitud del descenso de ATP (128).

Algunos de los cambios metabólicos asociados a la depletación de ATP son el hígado graso (128-131), disminución de la síntesis de RNA y de proteínas (129, 132-134), disminución de la síntesis de novo de adenina (130, 133), hipoglicemia (128) e hipotermia (128).

La incapacidad del hígado para sintetizar nucleótidos de adenina de novo es quizás el daño más severo inducido por una caída brusca de ATP (133). Shull y cols (133) han demostrado que aunque el hígado pueda aumentar su capacidad para la síntesis de novo de nucleótidos de adenina, no es suficiente para compensar la cantidad de adenina secuestrada ó destruida, ocasionando un daño irreversible al hepatocito.

Existen diversos modelos experimentales para estudiar el efecto de la caída de ATP hepático, los más conocidos son la administración a ratas de etionina, fructosa y metionina, entre otros. Los mecanismos por el cual ocasionan el descenso de ATP es diferente en cada caso, existiendo en la literatura amplias revisiones al respecto (135).

Desde hace algunos años se demostró que la administración exógena de ATP era capaz de revertir el hígado graso ocasionado por diferentes tóxicos como el etanol, etionina, azerina y tetracloruro de carbono (136).

M E T O D O L O G I A

I.-PACIENTES

De un total de 57 enfermos del hígado que ingresaron a la Unidad de Hígado del Pabellón 20 (Unidad 308) de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud durante marzo 1984 a enero 1985, se tomaron muestras de sangre de 17 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios.

Ia.-Criterios de Inclusión:

a) Ingesta de etanol mayor de 200g/día durante los últimos 8 años. Datos fueron recogidos por interrogatorio del enfermo y de familiares.

b) 3 ó más manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática y/o 2 pruebas funcionales hepáticas de laboratorio alteradas.

c) Biopsia hepática compatible con hepatitis alcohólica ó cirrosis hepática.

Ib.-Criterios de Exclusión:

- a) Positividad del antígeno de superficie B.
- b) Haber recibido transfusión de sangre ó derivados durante las 2 semanas previas a la toma de muestras.
- c) Presencia de insuficiencia renal crónica, infección sistémica activa, desequilibrio hidroelectrolítico, enfermedad sistémica crónica descompensada (ej diabetes, hipertensión arterial).
- d) Sangrado reciente de tubo digestivo.
- e) Hemoglobina menor de 10 gm%.
f) Ingesta de etanol 1 semana previa a la toma de muestras.

Ic.-Grupos de Pacientes:

Los enfermos se dividieron en 2 grupos en base a la imagen histológica del material obtenido por punción percutánea del hígado:

Grupo 0.- Control.

Grupo I.- Cirrosis Hepática Alcohólica.

Grupo II.- Hepatitis Alcohólica.

El grupo control (0) consistió en voluntarios del personal de laboratorio sin antecedente de enfermedad hepática ni ingesta de drogas hepatotóxicas ó de etanol, y sin ninguna manifestación clínica de enfermedad hepática ó sistémica de otra índole.

La biopsia hepática se tomó durante los 15 días previos ó posteriores a la toma de muestras, debido a contraindicaciones para realizarla en ese momento. Se realizó tinciones de hematoxilina-eosina, orceina y tricrómico de Masson, las cuales fueron valoradas con microscopía de luz por dos patólogos de manera independiente, desconociendo cualquier dato clínico ó de laboratorio del paciente.

II.-ANALISIS DE MUESTRAS

Se tomaron muestras de sangre venosa de pacientes con 10 a 14 horas de ayuno.

Para la determinación de S-Adenosin Metionina (SAM), S-Adenosin Homocisteina (SAH) y de Adenosina, se utilizó el método de A Gharib (115) con las siguientes modificaciones: Se desproteinizó 1ml de sangre con 2 volúmenes de ácido perclórico (HClO₄) 4M; se centrifugó durante 15 minutos a 9000g manteniendo una temperatura de 4 centigrados. El sobrenadante se ajustó a pH 7.0 con KOH 4M, y 15 minutos después el KClO₄ fué eliminado por centrifugación a 9000g durante 10 minutos a 4 centigrados. Alícuotas de esta muestra se pasaron a través de un cartucho SEP-PAK C-18 activado previamente con 4ml de metanol y 4 ml de agua. El SAM fue eluido con 1ml de ácido acético 0.175M ; la adenosina y SAH fueron eluidos con 1ml de metanol 25% en ácido acético 0.175M. Alícuotas de estos eluidos fueron pasadas directamente al cromatógrafo líquido de alta presión (HPLC).

Las condiciones del HPLC fueron: columna tipo H Bondapac C-18, fase reversa; espectromonitor LDC a 254nm UV; flujo de 2ml/min; temperatura de 20 centigrados; fase móvil de sulfonato de heptano 5mM en solución acuosa de metanol 10% a pH 3.5; los picos fueron identificados con estándares verdaderos; los tiempos de retención fueron: adenosina 7min, SAH 11min y SAM 19min.

Para las determinaciones de Adenosin Trifosfato (ATP), Adenosin Difosfato (ADP), Adenosin Monofosfato (AMP), lactato, piruvato, glutamato, alfa-cetogutarato (a-CG), aspartato, amonio y prolina: se desproteinizó 1ml de sangre en 10ml de ácido perclórico al 6%. Se neutralizó a pH 7.0 con K₂CO₃ 2M. Se centrifugó a 5000g por 5min.

Se determinó en el sobrenadante ATP por la técnica de Lamprecht y Trautschold (116). El ADP y AMP de acuerdo a Adam (117). El a-CG se determinó por medio de la técnica de Bergmeyer y Bernt (118). El glutamato por el método de Hughey y cols (119). El aspartato en base a la técnica de Pfeleiderer (120). La cuantificación de prolina se realizó de acuerdo a Rojkind y González (121). El lactato por la técnica de Hohorst (122). El piruvato de acuerdo a Bücher y cols (123). Finalmente, el amonio por la técnica de Schmidt (124).

Para los fosfolípidos y colesterol de membrana de eritrocito, se realizó lo siguiente: se extrajeron los lípidos con la técnica de Folch y cols (125), mezclando 1 ml de eritrocitos con 19 ml del reactivo de Folch. Posteriormente, los fosfolípidos se separaron por cromatografía de capa fina según García-Sáinz y Fain (126). Por último, se determinó el contenido de fósforo por la técnica de Ames y Dubin (127)

Las determinaciones de hemoglobina (Hb), transaminasas glutámico pirúvica (TGP) y glutámico oxaloacética (TGO), la prolongación de tiempo de protrombina en segundos arriba del control (sTp), bilirrubinas (bili), nitrógeno ureico (BUN), fosfatasa alcalina (FA), albúmina sérica (Alb) y de ácido úrico, se realizaron en base a los métodos analíticos habituales. Estas muestras fueron tomadas con una diferencia de \pm 5 días con respecto a las mencionadas en el inciso anterior.

III.-ANALISIS ESTADISTICO

El valor promedio representa la media \pm el ES (error estandar) del número de pacientes (n). La diferencia entre los grupos se realizó mediante la prueba t de Student. La correlación entre las diversas variables fueron calculadas en base al coeficiente de correlación (r) de Pearson.

RESULTADOS Y DISCUSION

Dentro de los antecedentes de alcoholismo (tablas I y II), se observó que los pacientes con cirrosis ingirieron durante más tiempo alcohol que los de hepatitis alcohólica. La diferencia de 34 a 23 años entre ambos grupos resultó significativa (p menor de 0.05). La distribución de sexo en los cirróticos fue a favor del masculino (9:0). En el grupo de hepatitis alcohólica hubo una proporción de 5:3 a favor del sexo masculino. No existió ninguna diferencia significativa entre ambos grupos respecto a edad, gramos/día de alcohol ingerido y período de abstinencia.

En el grupo de cirróticos hubieron 4/9 pacientes (casos 4,5,8 y 9 de tabla I) que habían recibido tratamiento con isoniacida durante 2-6 semanas por la sospecha de tuberculosis peritoneal. El estudio citoquímico del líquido de ascitis y el BAAR fueron negativo para tuberculosis. De estos pacientes, 2 habían recibido colchicina por un periodo de 1-4 semanas, como antifibrótico. En este mismo grupo se presentó 1/9 pacientes (caso 3 de tabla I) con plaquetopenia de 61,000 asociada a hiperesplenismo aunado a encefalopatía crónica portosistémica grado II con amonio de 105 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (normal 18-34 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Otro caso, unicamente con encefalopatía grado I (amonio 11 $\mu\text{g}/\text{dl}$).

En el grupo de hepatitis alcohólica hubieron 2/8 pacientes (casos 5 y 6 de tabla II) que recibieron isoniacida, los cuales presentaron fibrinolisis anormal primaria con plaquetopenia (menor 120,000). No se corroboró coagulación intravascular diseminada. Desarrollaron encefalopatía portosistémica 2/8 pacientes (casos 7 y 8 de tabla II), la cual no estuvo relacionada a sangrado de tubo digestivo, proceso infeccioso ó a desequilibrio hidroelectrolítico. El nivel de amonio fue de 50 y 48 $\mu\text{g}/\text{dl}$, respectivamente.

En las pruebas funcionales hepáticas (tablas III y IV), se observó en ambos grupos una hipoalbuminemia menor de 3gm%. Las cifras de bilirrubinas en los alcohólicos cirróticos (1.63mg%) fueron superiores al control (0.1-0.85mg%). Sin embargo, existió un mayor incremento en los pacientes con hepatitis alcohólica (2.95mg%). Al comparar la diferencia de 1.32mgs de bilirrubina entre los cirróticos (tabla III) y los de hepatitis (tabla IV), no se consideró significativa (p menor de 0.1).

La asociación entre el uso de isoniacida y el grado de ictericia no fue significativa al realizar tablas de contingencia 2 x 2, poniendo como límite diferencial crítico la cifra de 2mgst de bilirrubinas.

Los valores séricos de fosfatasa alcalina, prolongación del tiempo de protrombina en segundos arriba del control y de transaminasas, mostraron un discreto aumento en el grupo de enfermos alcohólicos respecto a los valores normales. Las diferencias entre ambos grupos con hepatopatía alcohólica fueron similares. Las cifras de ácido úrico permanecieron dentro del límite normal.

Por otro lado, los valores de hemoglobina fueron bajos tanto en la cirrosis hepática (11.2g%) como en la hepatitis alcohólica (12.6g%) al compararlos con el grupo control (14-16g%). La diferencia de 1.4g% de hemoglobina entre la hepatitis alcohólica (tabla IV) y la cirrosis (tabla III) fue significativa (p menor de 0.05).

Respecto al hallazgo de anemia más marcada en los cirróticos, diremos que las principales causas de anemia en la hepatopatía alcohólica (137) son el aumento del volúmen plasmático; inhibición de la eritropoyesis; sangrado por várices, úlcera péptica ó coagulopatía; deficiencia de ácido fólico y anemia hemolítica.

En nuestros pacientes se presentaron principalmente alteraciones en la coagulación del tipo de la fibrinólisis anormal primaria. Sin embargo, fueron los cirróticos quienes presentaron valores de hemoglobina más bajos a pesar de tener un solo caso de fibrinólisis. Probablemente la causa de la anemia en el presente estudio sea multifactorial.

Ha sido ampliamente demostrado, que el hígado es el principal órgano abastecedor de precursores de purinas (138), con una tasa alta de recambio y síntesis de novo de nucleótidos de purinas (138). Si tomamos en cuenta que estos precursores exógenos de purina son indispensables para mantener el metabolismo energético de tejidos cuya síntesis de novo de nucleótidos es inadecuada, tales como la del eritrocito (139-141), cabría esperar en enfermos del hígado alteraciones de los nucleótidos de adenina sanguíneos.

Efectivamente, la suma de nucleótidos totales (tablas V, VI y VII) sufrió un decremento de aproximadamente el 30% en los cirróticos (p menor de 0.001 vs control) y en el grupo de hepatitis (p menor de 0.01 vs control).

Igualmente, se observó una disminución significativa de los valores de ATP en ambos grupos de enfermos alcohólicos. El decremento en los cirróticos (tabla VI) fue del 51% (p menor de 0.05), mientras que en el grupo de hepatitis alcohólica (tabla VII) fue de casi un 30% (p menor de 0.01) respecto al control (tabla V). La diferencia de ATP entre los cirróticos y los de hepatitis alcohólica fue de 31% (p menor de 0.05).

En el grupo de cirróticos, los valores de ADP presentaron una ligera tendencia al aumento, mientras que en la hepatitis alcohólica una disminución. Ambos cambios no fueron significativos respecto al control. La diferencia del 90% entre ambos grupos de hepatopatía alcohólica obtuvo una p menor de 0.05.

Por otro lado, los niveles de AMP de los sujetos alcohólicos (tabla VI y VII) se mantuvieron en niveles similares al control (tabla V), del orden de 0.10 umolas/ml de eritrocito.

Una explicación del descenso en la suma de nucleótidos y de ATP en nuestros enfermos alcohólicos pudiera ser el síndrome de hipofosfatemia (142), debido a que cuando los niveles séricos de fósforo bajan a 0.5mg/dl, se llega a una concentración crítica de ATP (menor de 15% del valor basal) con la resultante deformación eritrocitaria y hemólisis (142).

Por otro lado, en la hepatopatía alcohólica se han descrito estados severos de hipofosfatemia (143). Sin embargo, en nuestro estudio el valor de fósforo más bajo fue 2.5mg/dl (normal 2.5-4.8mg/dl), por lo que no puede atribuírsele a ésta causa la disminución de los nucleótidos de adenina del eritrocito.

Igualmente, con el fósforo inorgánico dentro de límites normales se descarta la posibilidad de una mayor degradación de ATP.

Dado que la glucólisis anaeróbica es la única vía metabólica de síntesis neta de ATP en el eritrocito maduro, el decremento de la relación ATP/ADP del cirrótico, bien puede ser debido a una actividad glucolítica disminuida del eritrocito. La hiperlactacidemia podría estar dada por el daño hepático (144), asociado a una inhibición de la gluconeogénesis hepática a partir de lactato (145).

JC Klock y cols (146) han demostrado una inhibición de la glucolisis con niveles bajos de ATP en el eritrocito de un sujeto alcohólico con síndrome de hipofosfatemia.

Está bien demostrado el gran recambio de nucleótidos de adenina en las células rojas de mamíferos (147). En eritrocitos humanos, la desaminación del AMP a inosina monofosfato es irreversible. Por lo tanto, la recuperación de los nucleótidos de adenina depende de las vías de salvación (148, 149):

a)

5-fosforibosil 1-pirofosfato + adenina ---afrt--- AMP + P_i

b)

Purina + ribosa 1-fosfato ---pnf--- nucleósido de purina + P_i

Adenosina + ATP ----ak----- AMP + ADP

afrt = adenina fosforisobil transferasa.

pnf = purina nucleósido fosforilasa.

ak = adenosina kinasa.

Una de estas vías (b), requiere adenosina la cual según Pritchard (150) es sintetizada en el hígado, y sirve como precursor exógeno de purinas al eritrocito, por lo que decidimos investigar esta asociación en enfermos del hígado por alcohol.

Los sujetos con cirrosis no presentaron ningún cambio en los niveles de adenosina (tabla IX). Por el contrario, en el grupo de hepatitis alcohólica (tabla X) la adenosina disminuyó un 40% (p menor de 0.1 NS). En este mismo grupo se observó una correlación directa ($r=0.9290$; p menor de 0.001) entre los niveles de adenosina y de ADP. Igualmente, se correlacionaron los niveles de adenosina con los nucleótidos totales ($r=0.7671$; p menor de 0.05).

Respecto al etanol y su efecto en la poza de purinas, J Faller e I Fox (151) describieron recientemente en sujetos alcohólicos que el etanol ocasiona un aumento en la producción de urato debido a una activación en el recambio de los nucleótidos de adenina, sugiriendo que probablemente este recambio colabore a la hepatotoxicidad inducida por el etanol. Sin embargo, el decremento de adenosina no estuvo asociado a un hipercatabolismo de bases púricas, ya que el ácido úrico permaneció dentro de límites normales (tabla IV).

Los índices de correlación en el grupo de cirróticos fueron bastante deficientes, tanto entre adenosina y ADP ($r=0.4753$; p NS) como entre los niveles de adenosina y nucleótidos totales ($r=0.3936$; p NS).

A pesar que el descenso en los niveles de adenosina no fué significativo, cobra relevancia la estrecha correlación observada entre los niveles de adenosina con nucleótidos totales y ADP en el grupo de hepatitis alcohólica. Probablemente, los mecanismos que regulan el metabolismo de la poza de nucleótidos de adenina y purinas del eritrocito esten en estrecha interacción con el metabolismo hepático de purinas del enfermo con hepatitis alcohólica.

Esta interrelación ha sido demostrada por Chagoya y cols (152) en ratas, donde existe un ritmo circádico entre los niveles de adenosina en sangre e hígado. La adenosina, ya sea directamente ó a través de su catabolismo puede ayudar a renovar y mantener la cantidad de nucleótidos de adenina del eritrocito (152). Esto tiene mayor importancia, si tomamos en cuenta que se ha demostrado el traslado de purinas provenientes del hígado hacia otros órganos de la economía a través del eritrocito (153, 154).

En base a las tendencias contrarias en los sujetos alcohólicos respecto al ATP y ADP, las relaciones de ATP/ADP se modificaron mayormente (tabla VI y VII). Los cirróticos mostraron un descenso de la relación ATP/ADP del 66% respecto al control (p menor de 0.001) y del 76% contra los de hepatitis alcohólica (p menor de 0.001). Mientras que estos últimos, no solo mantuvieron su relación ATP/ADP sino que la incrementaron en un 29% respecto al control (p NS).

La carga energética (155) de los pacientes cirróticos (tabla VI) tuvieron una disminución del 14% (p menor de 0.001 vs control). Los pacientes de hepatitis alcohólica mantuvieron el valor de carga energética similar al control, presentando la misma diferencia del 14% vs los cirróticos (p menor de 0.01).

Los nucleótidos de adenina y en especial la carga energética (155) influyen sobre el metabolismo celular, regulando primordialmente las actividades enzimáticas (156, 157), aunque ha sido sometido a consideración por otros autores (158, 159).

La carga energética está estrictamente regulada y se mantiene dentro de un margen estrecho, alrededor de 0.9 (160-164). Únicamente bajo situaciones de stress muy severo (161, 163, 165-167) ó en organismos muy especializados (168-170) se han observado valores de carga energética bajos.

Estudios sobre cinética enzimática en células aisladas e in vitro, han revelado que la carga energética es más importante que el ATP en la regulación metabólica (156, 157, 162, 171). La carga energética puede permanecer constante aunque los niveles de ATP disminuyan considerablemente (162, 172). Lo anterior es secundario a una reducción de la poza total de adenilato por la degradación de AMP, regulada esta última por el valor de la carga energética (173, 174).

La importancia de estos hallazgos puede ser valorada en base al trabajo de Y Ohtake (175), quien encontró de utilidad terapéutica la administración de ATP-MgCl₂ para mejorar los parámetros energéticos de pacientes cirróticos sometidos a hepatectomía. A Jikko y cols (176) han propuesto que la disminución de la carga energética puede ser la causa de la hipoalbuminemia del cirrótico, y que contribuye de manera primordial para mantener la reserva funcional hepática.

En nuestros pacientes no encontramos ninguna relación entre las PFH y la cantidad de fosfatos de alta energía. Sin embargo, hay que aclarar que estos fueron determinados en sangre, y no en hígado.

Otra función específica del ATP, es mantener la integridad de la membrana (177), ya que cuando los niveles de ATP se encuentran debajo de 10% del valor normal adquieren la forma de esferocito, y cuando se encuentra al 50% del valor normal se transforman en acantocitos. Los niveles de ADP no intervienen en la conservación de la morfología del eritrocito.

En el frotis de los pacientes cirróticos se observaron alteraciones morfológicas importantes, especialmente células de tiro al blanco y algunos equinocitos. No así, los sujetos con hepatitis alcohólica que mostraron sobretodo hipocromia.

Existe una estrecha dependencia entre la actividad glucolítica del eritrocito, el nivel de ATP, 2,3 difosfoglicerato, con la vida media de éste (178) y su capacidad de transporte de oxígeno (179).

Debido a que el ATP se fija a la hemoglobina disminuyendo su afinidad por el oxígeno (180), los pacientes con hepatitis alcohólica y especialmente los cirróticos presentarían una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, que aunado a la mayor actividad simpática observada en estos pacientes (181), favorecería un estado de hipoperfusión e hipoxia tisular.

Aparte de la glucólisis anaeróbica, otro camino metabólico de importancia vital para el eritrocito es el ciclo de las pentosas, cuyos objetivos son:

- a) generar el poder reductor citoplásmico en la forma de NADPH.
- b) convertir las hexosas en pentosas, especialmente la D-ribosa 5-fosfato para la síntesis de ácidos nucleicos.
- c) la degradación oxidativa de las pentosas, convirtiéndolas en hexosas para su oxidación.

El NADPH ayuda a mantener en estado reducido el hierro de la hemoglobina y su función adecuada por medio del 2,3 difosfoglicerato. Igualmente, promueve el estado reducido de glutatión.

El glutatión sirve de agente reductor para mantener otras proteínas en su forma reducida, por ejemplo, los grupos -SH del sitio activo de las enzimas. Como resultado el glutatión es oxidado a G-S-S-G, de donde la forma reducida, GSH, es regenerada con NADPH. Esta reacción es catalizada por la glutatión peroxidasa:



El NADP⁺ es convertido a NADPH en el ciclo de las pentosas. La deficiencia de glutatión reducido en el eritrocito ocasiona disturbios metabólicos severos y hemólisis. Probablemente menos del 1% del glutatión se encuentre en la forma oxidada (G-S-S-G), por lo que el ciclo de las pentosas debe funcionar eficientemente para mantener niveles adecuados de glutatión reducido.

Por otro lado, el hígado es el principal órgano abastecedor de glutatión plasmático (182). Ha sido sugerido, que el glutatión plasmático refleja el contenido de glutatión hepático (183), habiéndose reportado valores bajos en sujetos cirróticos (184). Por lo tanto, medimos en nuestros pacientes el nivel de glutatión (datos no presentados).

Contrario a lo esperado, el valor de glutatión en los sujetos alcohólicos fue muy similar al control (4.5µM). Lo anterior, sugiere que en la insuficiencia hepática por alcohol la formación del tripéptido es una de las últimas funciones en perderse; de manera similar, el eritrocito es capaz de mantener un nivel óptimo de glutatión reducido por medio del ciclo de las pentosas, a pesar de contar con un déficit energético severo.

Debido a que la composición y renovación lipídica es un proceso dependiente de energía (185, 186), analizamos la composición lipídica de las membranas de eritrocitos de nuestros pacientes (tablas XI, XII y XIII).

Las membranas de eritrocitos de sujetos con hepatopatía alcohólica (tabla XVIII y XIX) presentaron 30-35% menos contenido de colesterol (p menor de 0.01 vs control).

En el grupo de cirróticos, la fosfatidil colina disminuyó ligeramente (19%) pero de manera significativa (p menor de 0.05).

En la hepatitis alcohólica, el fosfatidil inositol tuvo un incremento mayor del 150% (p menor de 0.001 vs control). En los cirróticos ocurrió un cambio similar (p menor de 0.001 vs control).

Por el contrario, el contenido de fosfatidil serina disminuyó de manera considerable en los cirróticos, de 125% (p menor de 0.001). En la hepatitis alcohólica, unicamente del 30% pero significativo (p menor de 0.05 vs control). Igualmente, la diferencia entre ambos grupos de alcohólicas fue significativa (p menor de 0.01).

El contenido de de fosfatidil etanolamina permaneció de manera similar al control (29.27 ugm fosfato/ml de eritrocitos).

Los fosfolípidos son la principal forma lipídica de cualquier membrana celular. La fosfatidil etanolamina y fosfatidil serina se encuentran basicamente en la lámina interna de la membrana celular (187).

JC Klock y cols (146), demostraron que el déficit eritrocitario de ATP por hipofosfatemia esta asociado a un aumento del contenido total de fosfolípidos, basicamente de fosfatidil colina y esfingomielina, al igual que un incremento de la relación fosfatidil colina/fosfatidil etanolamina.

Nuestros pacientes, con una disminución similar de ATP eritrocitario pero con fósforo inorgánico normal, tuvieron un contenido normal de fosfolípidos (113-131 ugm fosfato/ml eritrocito), al igual que una relación de fosfatidil colina/fosfatidil etanolamina (1.34-1.52) similar al control. Por lo que el aumento de fosfolípidos encontrado por J C Klock (146) pudiera estar más relacionado a la hiposfatemia, y no a la disminución de ATP.

La presencia de acantocitos, que representan una alteración del contenido de colesterol de la membrana eritrocitaria (188), es frecuente en la insuficiencia hepática, especialmente la cirrosis alcohólica.

Los acantocitos tienen un contenido fosfolipídico normal pero el colesterol se encuentra elevado 25-65% (189), lo que disminuye la fluidez de membrana y altera la morfología del eritrocito.

Por el contrario, el contenido de colesterol (tablas XII y XII) de nuestros pacientes alcohólicos disminuyó 27-33% (p menor de 0.01 vs control). Esta puede ser la razón de no haber observado hemólisis en nuestros casos, e igualmente ser la causa de la escasez de acantocitos en el frotis de los cirróticos y la ausencia de éstos en los sujetos con hepatitis alcohólica.

El colesterol tiene una función específica en las membranas celulares. La interacción entre colesterol y fosfolípidos disminuyen en cierta manera la fluidez de las porciones lipídicas que están cerca de la superficie membranal, pero aumenta la movilidad de las moléculas dentro de la porción hidrofóbica de la membrana. Las proporciones normales de colesterol/fosfolípidos de nuestros pacientes probablemente colabora a que el glóbulo rojo tenga mayor plasticidad, sobretodo al paso por los sinusoides esplénicos.

No tenemos explicación para la gran disminución de la fosfatidil serina en los cirróticos (tabla XII), y del aumento considerable de fosfatidil inositol en los alcohólicos (tablas XII y XIII). Ambos fosfolípidos representan respectivamente el 13 y 14 de contenido lipídico total de la membrana de eritrocito en condiciones normales.

En relación a la fosfatidil serina, existen 2 caminos metabólicos para la biosíntesis de L-serina (190) a partir de 3 fosfoglicerato. Ambas vías requieren de NAD como cofactor, y una de ellas de glutamato. Por lo tanto, ambos caminos biosintéticos estarían inhibidos por el aumento de la relación NADH/NAD, originada por el etanol. Sin embargo, por otro lado, el aumento del glutamato en los pacientes con hepatitis alcohólica favorecería la síntesis de L-serina, la cual es esencial para la formación de fosfatidil serina. Lo anterior explicaría el menor decremento de fosfatidil serina observado en la hepatitis alcohólica.

Debido a que se requiere una reacción de transmetilación para la biosíntesis de fosfatidil colina a partir de fosfatidil etanolamina, y a que la actividad de la enzima SAM-sintetasa se encuentra disminuida en los cirróticos (191), valoramos la importancia del SAM y SAH en la disminución del contenido de fosfatidil colina observado en los cirróticos.

En el grupo de cirrosis hepática (tabla IX) se observó una disminución del 20% en los niveles de SAM (p NS), y un aumento del 38% en el SAH (p NS), dandonos una disminución mayor del 50% en el índice de metilación SAM/SAH, el cual a pesar de su magnitud no fue significativo. Tampoco se pudo demostrar una buena correlación ($r=-.2180$) entre el SAM/SAH y F colina/F etanolamina.

Los pacientes con hepatitis alcohólica (tabla X) presentaron valores muy similares al control respecto a los niveles de SAM, SAH, y del índice de metilación. Igualmente, en los niveles de adenosina hubo una tendencia a la disminución del 40% (p menor de 0.1).

La hiperprolinemia ha sido considerada como específica de la cirrosis alcohólica (41, 192). El aumento de prolina en sangre es debido a una alteración del metabolismo hepático de prolina y puede servir como marcador de fibrogénesis en la hepatopatía alcohólica.

Se ha encontrado un aumento de la poza libre de prolina hepática en sujetos con cirrosis alcohólica (40), la cual es importante para la regulación de la síntesis de colágena in vitro (193).

El mecanismo preciso de la hiperprolinemia es desconocido. Algunos autores la postulan como secundaria a la hiperlactacidemia. No obstante, se presentan elevaciones de prolina en situaciones no relacionada con la cirrosis alcohólica, tales como la hepatitis viral necrótica (194), sepsis (195) y acidosis láctica (196).

Aún más, diversos pacientes con cirrosis alcohólica (197) ó con estadios tempranos de hepatopatía alcohólica (198) presentan en ocasiones niveles normales de prolina plasmática.

Recientemente, S Shaw y cols (144) reportaron que la hiperlactacidemia de la hepatopatía alcohólica está asociada a la hiperprolinemia, pero igualmente a la albúmina sérica, al tiempo de protrombina, lo que sugiere que el alza de prolina este más relacionado al estado de insuficiencia hepática que a la hiperlactacidemia per se.

En nuestro estudio, los enfermos alcohólicos con insuficiencia hepática (tablas XV y XVI) presentaron una elevación de 4-5 veces de lactato (p menor de 0.001 vs control). Los niveles de piruvato se mantuvieron dentro de límites normales. La relación lactato/piruvato se elevó de un valor basal de 1.5, a una relación mayor de 7.5 en ambos grupos de alcohólicos. Representando una alza del 500% (p menor de 0.001 vs control).

De manera similar, la poza sérica de prolina (tablas XV y XVI) fue 36-40% mayor en los alcohólicos que el grupo control (p menor de 0.05).

El presente estudio confirma la hiperprolinemia e hiperlactacidemia del alcohólico. Sin embargo, a diferencia del estudio de S Shaw y cols (144), no pudieron correlacionarse con ninguna prueba de funcionamiento hepático.

Por otro lado, exclusivamente en el grupo de hepatitis alcohólica se encontró una buena correlación entre la relación lactato/piruvato y los niveles de prolina ($r=0.730$; p menor de 0.05). Esta correlación no se observó al comparar los niveles de lactato con prolina ($r=-0.093$; p NS). En el grupo de los cirróticos no se pudo correlacionar la relación lactato/piruvato con prolina ($r=-0.223$; p NS), y tampoco los niveles de lactato contra prolina ($r=0.1322$; p NS).

Los hallazgos anteriores, sugieren que la elevación de la prolina en la hepatitis alcohólica está vinculada estrechamente con la relación redox LAC/PIR, y no con un nivel determinado lactato, lo cual apoya el concepto de que la hiperprolinemia está asociada al aumento de la relación NADH/NAD descrita por Erik Fellenius y cols (199). En los cirróticos, probablemente existan otras causas de la elevación de prolina y lactato, aparte de las relacionadas al estado redox.

Para apoyar la idea anterior, decidimos medir la pareja de oxido-reducción mitocondrial GLUT/ α CG. Los pacientes con hepatitis alcohólica (tabla XIX) presentaron una elevación de glutamato de 100% sobre el valor basal. Sin embargo, no alcanzó a ser significativo (p menor de 0.1 vs control). Al comparar el nivel de glutamato entre ambos grupos de alcohólicos (tablas XVIII y XIX), el incremento en la hepatitis alcohólica del glutamato fue significativo (p menor de 0.05 vs cirrosis).

Los valores de alfa-CG (tablas XVIII y XIX) en ambos grupos permanecieron muy similares al control.

La relación de GLUT/alfa-CG disminuyó de 7.62 (control) a 4.35 en los cirróticos (tabla XVIII), mientras que en el grupo de hepatitis alcohólica (tabla XIX) ascendió hasta 9.23. La diferencia observada en la relación GLUT/alfa-CG entre ambos grupos de enfermos alcohólicos no fue significativa (p menor de 0.1).

De una manera similar a la pareja redox citosólica (LACT/PIR), al hacer la correlación entre GLUT/alfa CG y los niveles de prolina, se encontró que únicamente fue significativa en el caso de la hepatitis alcohólica ($r=0.6744$; p menor de 0.05), mientras que en el grupo de cirrótico no hubo tal correlación ($r=-0.1943$; p NS). Igual que en el caso del lactato-prolina, la relación entre glutamato y prolina fue muy pobre en el grupo de hepatitis alcohólica ($r=0.4565$; P NS) y más aún en los cirróticos ($r=0.056$; p NS).

Lo datos anteriores, apoyan el concepto de que la hiperprolinemia en la hepatitis alcohólica obedece en gran medida a las alteraciones del estado redox originadas por el metabolismo del etanol en el hígado. En los cirróticos existen otros mecanismos, no precisados en el presente trabajo, diferentes del estado redox que favorecen la elevación de prolina y lactato.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo demostramos que la insuficiencia hepática secundaria a la ingestión crónica de etanol cursa con parámetros energéticos sanguíneos disminuidos.

El ATP disminuyó de 1.85 umolas/ml a 0.916 umolas/ml en los cirróticos (p menor de 0.05), y a 1.33 umolas/ml en la hepatitis alcohólica (p menor de 0.05 y 0.01 vs cirróticos y control, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con hepatitis alcohólica fueron capaces de conservar su carga energética (0.84) y relación ATP/ADP (6.23) dentro de la normalidad (0.84 y 4.40, respectivamente). No así, los cirróticos que tuvieron una carga energética de 0.72 y una relación ATP/ADP de 1.46.

En la hepatitis alcohólica se observó una correlación directa entre el nivel sanguíneo de adenosina y nucleótidos totales ($r=0.7671$; p menor de 0.05), y con el ADP ($r=0.9290$; p menor de 0.001). Esto sugiere una estrecha asociación entre la poza hepática de purinas y el metabolismo de nucleótidos de adenina y purinas del eritrocito. Tal correlación no fue significativa en los cirróticos.

El déficit de ATP en la hepatopatía alcohólica probablemente sea debido a una inhibición de la glucólisis anaeróbica, y no a una mayor hidrólisis del compuesto de alta energía.

La actividad del ciclo de las pentosas en el eritrocito de alcohólicos con insuficiencia hepática es suficiente para mantener niveles normales de glutatión reducido (4.5 μ M).

El contenido de colesterol de la membrana eritrocitaria disminuyó 30-35% (p menor de 0.01 vs control). La cantidad total de fosfolípidos permaneció dentro de límites normales (115-132 μ g fosfato/ml). Sin embargo, proporcionalmente la fosfatidil serina disminuyó 125% en los cirróticos (p menor de 0.001), y únicamente 30% en la hepatitis alcohólica (p menor de 0.05 y 0.01 vs control y cirrosis, respectivamente). El fosfatidil inositol aumento más del 150% en ambos grupos (p menor de 0.001 vs control).

Estos cambios pueden explicar la ausencia de anemia hemolítica en nuestros pacientes, y la escasez de acantocitos en el frotis de los cirróticos.

La disminución del 19% en la fosfatidil colina de los cirróticos (p menor de 0.05) no estuvo relacionado al índice de metilación SAM/SAH.

La hiperlactacidemia e hiperprolinemia de la hepatitis alcohólica estuvo estrechamente relacionada a relación redox LAC/PIR y de GLUT/a-CG. En los cirróticos no se encontró esta asociación, por lo que existen otros factores diferentes del estado de oxidoreducción que favorecen la elevación de prolina y lactato en sangre.

B I B L I O G R A F I A

- 1.-V Chagoya de Sánchez, A Brunner and E Pífa, B B Res Comm 46:1441, 1972.
- 2.-D F Hardwick, in Intermediary Metabolism of the Liver (H Brown and D F Hardwick eds) Charles C Thomas Publisher, pp 96, 1973
- 3.-R Hernández-Muñoz, A Santamaría, J A García-Sáinz, E Pífa and V Chagoya de Sánchez, Arch Biochem Biophys 190:155, 1978.
- 4.-R Hernández-Muñoz, W Glender, M Díaz-Muñoz, J A García-Sáinz and V Chagoya de Sánchez, Biochem Pharmacol 33:2599, 1984.
- 5.-J A García Sáinz, R Hernández-Muñoz, A Santamaría, E Pífa and V Chagoya de Sánchez, Biochem Pharmacol 28:1409, 1979.
- 6.-J A García-Sáinz. Efecto de la adenosina sobre el hígado graso producido por etanol, ciclohexitida, tetracloruro de carbono y etionina. Tesis de Doctorado, Fac de C Químicas, UNAM., 1981.
- 7.-J A García-Sáinz, R Hernández-Muñoz, W Glender, E Pífa and V Chagoya de Sánchez, Biochem Pharmacol 29:1709, 1980.
- 8.-R Hernández-Muñoz, Estudios de los Mecanismos Involucrados en el Efecto Protector de la Adenosina sobre el Hígado Graso Inducido por el Etanol. Papel de la Lanzadera del Malato-Aspartato y la Función Mitocondrial. Tesis de Maestría. Fac C Químicas, UNAM., 1985.
- 9.-Mauricio Díaz-Muñoz, Rolando Hernández and Victoria Chagoya de Sánchez. "On the Mechanism of the Antilipoperoxidative Action of Adenosine in the Liver of Carbon Tetrachloride Treated Rats". Role of Glutathione and Pentose Phosphate Cycles. (enviado a revisión, 1985).
- 10.-Atlas de la Salud de la República Mexicana. Secretaría de Salubridad y Asistencia, México. 1973.

- 11.-W H Admirant, T Cronholm and J Sjovall, Biochim Biophys Acta 202:343, 1970.
- 12.-D P Agarwal, S Harada, H W Goedde et al, Lancet 1:68, 1983.
- 13.-S Domschke, W Domschke and C S Lieber, Life Sci 15:1327, 1974.
- 14.-R L Veech, R Guynn and D Veloso, Biochem J 127:387, 1972.
- 15.-L Jorfeldt and A Juhlin-Dannfelt, Metabolism 27:97, 1978.
- 16.-R A Kreisberg, W C Owen and A M Siegal, J Clin Invest 50:166, 1971.
- 17.-C S Lieber, D P Jones, M S Losowsky et al, J Clin Invest 41:1863, 1962.
- 18.-A F Lefevre, H Adler and C S Lieber, J Clin Invest 49:1775, 1970,
- 19.-J Faller and I H Fox, N Eng J Med 307:1598, 1982.
- 20.-E A Nikkila and K Ojala, Life Sci 2:717, 1963.
- 21.-O Jonhson, Scand J Gastroenterol 2:207, 1974.
- 22.-J R Williamson, R Scholz, E T Browing et al, J Biol Chem 244:5044, 1969.
- 23.-I B Fritz, Physiol Rev 41:52, 1961.
- 24.-R Blomstrand, L Kager and O Lantto, Life Science 13:1131, 1973.
- 25.-C L Mendenhall, J Lipid Res 13:177, 1972.
- 26.-M Arakawa, S Taketomi, K Furuno et al, J Nutr 105:1500, 1975.
- 27.-T Olivecrona, O Hernel, O Johnson et al, J Studies Alcohol 33:1, 1972.
- 28.-C S Lieber, D P Jones, J Mendelson et al, Trans Assoc Am Phys 76:289, 1963.
- 29.-C S Lieber, C M Leevy, S W Stein et al, J Lab Clin Med, 59:826, 1962.
- 30.-D P Jones, E S Perman and C S Lieber, J Lab Clin Med 66:804, 1965.
- 31.-L Feinman and C S Lieber, Am J Clin Nutr 20:400, 1967.
- 32.-J R Crouse, C D Gerson, L M DeCarli et al, J Lipid Res 9:509, 1968.
- 33.-C S Lieber, and L M DeCarli, Am J Clin Nutr 23:474, 1970.
- 34.-K N Jeejeebhoy, A Bruce- Robertson, J Ho et al, in Alcohol and Abnormal Protein Synthesis (M A Rothschild, M Oratz and S S Schreiber eds) New York, Pergamon Press, pp 373, 1975.
- 35.-K Muruyama, L Feinman, Z Feinman et al, in Proceedings of the Conference on Connective Tissue of the Normal and Fibrotic Human Liver (J Rauterberg ed) Stuttgart, Thieme Verlag, pp 196, 1982.

- 36.-H Green and B Goldberg, Nature 204:347, 1964.
- 37.-S Lindy, F B Pedersen, H Turto et al, Hoppe Seylers Z Physiol Chem 352:1113, 1971.
- 38.-M Rojkind and L D DeLeon, Biochem Biophys Res Acta 217:512, 1970.
- 39.-H M Hakkinen and E Kulonen, Biochem Pharmacol 24:199, 1975.
- 40.-D Kershenobich, F J Fierro and M Rojkind, J Clin Invest 49:2246, 1970.
- 41.-J M Mata, D Kershenobich, E Villareal et al, Gastroenterology 68:1245, 1975.
- 42.-E M Kowaloff, J M Phang, A S Granger et al, Proc Nat Acad Sci 74:5368, 1977.
- 43.-F B Cerra, J Caprioli, J H Siegel et al, Am Surg, 190:557, 1979.
- 44.-F Nomura and C S Lieber, Biochem Biophys Res Commun, 100:131, 1981.
- 45.-M A Korsten, S Matsuzaki, L Feinman et al, N Engl J Med 292:386, 1975.
- 46.-B P Lane and C S Lieber, Am J Pathol, 49:593, 1966.
- 47.-Y Hasumura, R Teschke and C S Lieber, Science 189:727, 1975.
- 48.-C S Lieber, D P Jones and L M DeCarli, J Clin Invest 44:1009, 1965.
- 49.-E Baraona, M A Leo, S A Borowsky et al, Science 190:794, 1975.
- 50.-D H Gregory, Z R Vlahcevic, M F Prugh et al, Gastroenterology 74:93, 1978.
- 51.-Y Matsuda, E Baraona, M Salspuro et al, Lab Invest 41:455, 1973.
- 52.-H Orego, L M Blendis, I R Crossley, et al, Gastroenterology 80:546, 1981.
- 53.-H Miyakawa, S Iida, M A Leo, et al, Gastroenterology 84:1385, 1983.
- 54.-N Sato, T Kamada, M Shiohira, et al, Clin Chem Acta 87:347, 1978.
- 55.-G Wendell and R G Thurman, Biochem Pharmacol 28:273, 1979.
- 56.-N R DiLuzio and T E Stege, in Alcohol and The Liver (M M Fisher and J G Rankin eds) New York, Plenum Press, vol 3, pp 45, 1977.
- 57.-C S Lieber and L M DeCarli, Science 170:78, 1970.
- 58.-R C Reitz, Biochem Biophys Acta 380:145, 1975.
- 59.-C M MacDonald, FEBS Lett 35:227, 1973.
- 60.-S Shaw, E Jayatilleke, W A Ross, et al, J Lab Clin Med 98:417, 1981.

- 61.-C P Siegers, A Schutt and O Strubelt, Proc Eur Soc Toxicol 18:160, 1977.
- 62.-C S Liang and J M Lowenstein, J Clin Invest 62:1029, 1978.
- 63.-N O Nilson and P Belfrage, J Lipid Res 19:737, 1978.
- 64.-I Okasaki, L Feinman and C S Lieber, Gastroenterology 73:1236, 1977.
- 65.-J C Bode, O Zelder, H J Rumpelt et al, Eur J Clin Invest 3:436, 1973.
- 66.-W Orme-Johnson and D Ziegler, B B Res Comm 21:78, 1965.
- 67.-C S Lieber and L M DeCarli, Science 162:917, 1968.
- 68.-C S Lieber and L M DeCarli, J Biol Chem 245:2505, 1970.
- 69.-C S Lieber, Hepatology 4:1243, 1984.
- 70.-C M Redman, D Grab and R Isukella, Arch Biochem Biophys 152:496, 1972.
- 71.-A Boveris, N Oshino and B Chance, Biochem J 128:617, 1972.
- 72.-R G Thurman, Mol Pharmacol 9:670, 1973.
- 73.-S W French, Proc Soc Exp Biol Med 121:681, 1966.
- 74.-W L Banks, Jr., E S Kline, and E S Higgins, J Nutr 100:581, 1970.
- 75.-E Rubin, D S Beattie, and C S Lieber, Lab Invest 23:620, 1970.
- 76.-J A Thompson and R C Reitz, Lipids 8:722, 1973.
- 77.-A K Rawat and K Kuriyama, Science 176:113, 1972.
- 78.-E R Gordon, Biochem Pharmacol 26:1229, 1977.
- 79.-A I Cederbaum, C S Lieber, and E Rubin, Arch Biochem Biophys 176:525, 1976.
- 80.-A I Cederbaum, C S Lieber, and E Rubin, Arch Biochem Biophys 161:26, 1974.
- 81.-C J P Eriksson and H W Sippel, Biochem Pharmacol 26:241, 1977.
- 82.-J D Bernstein and R Penniall, Fed Proc, Abstr 36:333, 1977.
- 83.-J C Salerno and T Ohnishi, Arch Biochem Biophys 176:757, 1976.
- 84.-A I Cederbaum, C S Lieber, and E Rubin, Arch Biochem Biophys 169:29, 1975.
- 85.-A I Cederbaum, C S Lieber, D S Beattie, and E Rubin, J Biol Chem 250:5122, 1975.
- 86.-C C Cunningham and P I Spach, Fed Proc, Abst 36:845, 1977.
- 87.-O R Koch, A Boveris, J G Fernandez, E de Arriba, and A D Stoppani, Fed Proc, Abstr 36:1061, 1977.

- 88.-K S Rogers and E S Higgins, J Biol Chem 248:7142, 1973.
- 89.-J S M Sarma, S Ikeda, R Fischer, Y Maruyama, R Weisharr, and R J Bing, J Mol Cell Cardiol 8:951, 1976.
- 90.-Y Hasumura, R Teschke, and C S Lieber, Science 189:727, 1975.
- 91.-Y Israel, L Videla, V Fernandez-Videla, and J Bernstein, J Pharmacol Exp Ther 192:565, 1975.
- 92.-A K Rawat and K Kuriyama, Biochem Biophys Res Commun 47:517, 1972.
- 93.-L Videla, J Bernstein, and Y Israel, Biochem J 134:507, 1973.
- 94.-E R Gordon, J Biol Chem 248:8271, 1973.
- 95.-J Bernstein, L Videla, and Y Israel, Ann N Y Acad Sci 242:560, 1974.
- 96.-L Videla, K V Flattery, E A Sellers, and Y Israel, J Pharmacol Exp Ther 192:575, 1975.
- 97.-T B McCaffrey and R T Thurman, in: Alcohol and Aldehyde Metabolism Systems, Vol I (R G Thurman, T Yonetani, J R Williamson, and B Chance, eds), pp 483-492, Academic Press, Inc, New York, 1974.
- 98.-S Shaw, E A Heller, H S Friedman, E Baraona, and C S Lieber, Proc Soc Exp Biol Med 156:509, 1977.
- 99.-Y Israel, H Kalant, H Oregio, J M Khanna, L Videla, and J M Phillips, Proc Natl Acad Sci USA 72:1137, 1975.
- 100.-J Bernstein, L Videla, and Y Israel, J Pharmacol Exp Ther 192:583, 1975.
- 101.-B R Clower, B H Douglas, and O Carrier Jr, Eur J Pharmacol 2:276, 1968.
- 102.-S W French, D S Palmer, and M E Narod, Res Commun Chem Pathol Pharmacol 13:283, 1976.
- 103.-S W French, D S Palmer, M E Narod, P E Reid, and C W Ramey, J Pharmacol Exp Ther 194:319, 1975.
- 104.-L A Pohorecky, J Pharmacol Exp Ther 189:380, 1974.
- 105.-A I Cederbaum and E Rubin, Fed Proc Symp 34:2045, 1975.
- 106.-S W French, T J Ihrig, and R J Morin, Q J Stud Alcohol 31:801, 1970.
- 107.-V Chagoya de Sánchez and E Pífa, FEBS Lett 19:331, 1972.

- 108.-V Chagoya de Sánchez, A Brunner, M E Sánchez, C López and E Píña, Arch Biochem Biophys 160:145, 1974.
- 109.-L Yañez Maldonado. Efecto de la adenosina en la gluconeogénesis hepática in vivo, papel de la energía, estado redox y oxidación de los ácidos grasos. Tesis de Licenciatura, Fac de C Químicas, UNAM., 1982.
- 110.-V P Dole, J Biol Chem 227:2758, 1962.
- 111.-V Chagoya de Sánchez, P Alvarez, B Jiménez, R Villalobos-M and E Píña, B B Res Comm 76:804, 1977.
- 112.-R A Harris and R A Yount, Lipids 10:673, 1976.
- 113.-V Chagoya de Sánchez, A Santamaría, R Hernández y J A García-Sáinz, en Temas de Bioquímica de Actualidad (UNAM ed) pp 31, 1978, Mexico D F.
- 114.-B N Ames, R Carthcart and Hoscatein, Proc Natl Acad Sci USA 78:6858, 1981.
- 115.-A Gharib, N Sarda, B Chabannes, L Cronenbergar and H Pacheco, J Neurochem 38:381, 1982.
- 116.-W Lamprecht and I Trautschold, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 543, 1965.
- 117.-H Adam, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 573, 1965.
- 118.-H U Bergmeyer and E Bernt, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 324, 1965.
- 119.-R P Hughey, B B Rankin and N P Curthoys, Amer J Physiol 238:199, 1980.
- 120.-G Pfleiderer, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 381, 1965.
- 121.-M Rojkind and E González, Anal Biochem 57:1, 1974.
- 122.-H J Hohorst, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 266, 1965.
- 123.-T Bücher, R Czok, W Lamprecht and E Lutzko, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 253, 1965.
- 124.-E Schmidt, in Methods of Enzymatic Analysis (H U Bergmeyer ed) Academic Press, New York, pp 272, 1965.

- 125.-J Folch, M Leer and G H Sloane Stanley, J Biol Chem 226:497, 1957.
- 126.-J A García-Sáinz and J N Fain, Biochem J 186:781, 1980.
- 127.-B N Ames and D T Dubin, J Biol Chem 235:769, 1960.
- 128.-D F Hardwick, D A Applegarth, D M Cockroft, P M Ross and R J Calder, Metabolism 19:381, 1970
- 129.-E Farber, K H Shull, S Villa-treviño, B Lombardi and M Thomas, Nature 203:34, 1964.
- 130.-L H Von Euler, R J Rubin and R E Handschumacher, J Biol Chem 238:2464, 1963.
- 131.-Y Hirata, T Kawachi and T Sugimura, Biochem Biophys Acta 144:233, 1967.
- 132.-P H Maenpaa, K O Raivio and M P Kekomaki, Science 161:1253, 1968.
- 133.-K H Shull, J McConomy, M Vogt, A Costillo and E Farber, J Biol Chem 241:5060, 1966.
- 134.-P J Goldblatt, H Witschi, M A Friedman, R J Sullivan and K H Shull, Lab Invest 23:378, 1970.
- 135.-D F Hardwick, in Intermediary Metabolism of the Liver (H Brown and D F Hardwick eds) Charles C Thomas Publisher, pp 96, 1973.
- 136.-D E Hyams and K J Isselbacher, Nature 204:1195, 1964.
- 137.-E C Larkin and E J Watson-Williams, Med Clin N Amer 86:105, 1984.
- 138.-A W Murray, Annu Rev Biochem 40:811, 1971.
- 139.-R P Watts, K Brendel, M G Luthra and H D Kim, Life Sci 25:1577, 1979.
- 140.-H D Kim, R P Watts, M G Luthra, C R Schwalbe, R T Conner and K Brendel, Biochem Biophys Acta 589:256, 1980.
- 141.-S M Jarvis, J D Young, M Ansary, A L Archibald, R A Harkness and R J Simmonds, Biochem Biophys Acta 597:183, 1980.
- 142.-H Jacob and T Amsden, N Engl J Med 285:1446, 1971.
- 143.-M C Territo and K R Tanaka, Arch Intern Med 134:445, 1974.
- 144.-S Shaw, T M Worner and C S Lieber, Hepatology 4:295, 1984
- 145.-H A Krebs, Adv Enzyme Regul 6:467, 1969.

- 146.-J C Klock, H E Williams and W C Mentzer, Arch Intern Med 134:360, 1974.
- 147.-J Mager, A Hershko, R Zeitlin-Beck et al, Biochim Biophys Acta 149:50, 1967.
- 148.-B A Lowy, M K Williams, I M London, J Biol Chem 237:1622, 1962.
- 149.-B A Lowy and M K Williams, Blood 27:623, 1966.
- 150.-J B Pritchard, F Chavez-Peon and R D Berlin, Am J Physiol 219:1263, 1970.
- 151.-J Faller and I H Fox, N Engl J Med 307:1598, 1982.
- 152.-V Chagoya de Sánchez, R Hernández-Muñoz, M Díaz-Muñoz et al, Life Sciences 33:1057, 1983.
- 153.-M H Lerner and B A Lowy, J Biol Chem 249:959, 1974.
- 154.-J F Henderson and G A LePage, J Biol Chem 234:3219, 1959.
- 155.-D E Atkinson and G M Walton, J Biol Chem 242:3239, 1967.
- 156.-D E Atkinson, Annu Rev Microbiol 23:47-68, 1969.
- 157.-D E Atkinson, in Metabolic Regulation (H J Vogel ed) Academic Press, New York, pp 1-21, 1971.
- 158.-D L Purich and H L Fromm, J Biol Chem 247:249-255, 1972.
- 159.-D L Purich and H L Fromm, J Biol Chem 248:461-466, 1973.
- 160.-A G Chapman, L Fall and D E Atkinson, J Bacteriol 108:1072-1086, 1971.
- 161.-M L Miovic and J Gibson, J Bacteriol 114:86-95, 1973.
- 162.-J S Swedes, R J Sedo and D E Atkinson, J Biol Chem 250:6930-6938, 1975.
- 163.-P J Bottomley and W D P Stewart, Arch Microbiol 108:249-258, 1976.
- 164.-D F Niven, P A Collins and C J Knowles, J Gen Microbiol 98:95-108, 1977.
- 165.-M D Montague and E A Dawes, J Gen Microbiol 80:291-299, 1974.
- 166.-W J Ball and D E Atkinson, J Bacteriol 121:975-972, 1975.
- 167.-H R Skjodal, S Kumasawa and A Mitsui, Abstr Annu Meet Am Soc Microbiol 77:1, 1977.
- 168.-A M Robertson and R S Wolfe, J Bacteriol 102:43-51, 1970.
- 169.-U Eigener, Arch Microbiol 102:233-240, 1975.
- 170.-D Gadkari and H Stolp, Arch Microbiol 102:179-185, 1975.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 171.-D E Atkinson, Biochem Soc Symp 41:205-223, 1976.
- 172.-D N Dietzler, C J Magnani and M P Leckie, Biochem Biophys Res Commun 60:875-881, 1974.
- 173.-A G Chapman and D E Atkinson, J Biol Chem 248: 8309-8312, 1973.
- 174.-V L Schramm and F C Lazarik, J Biol Chem 250: 1801-1808, 1975.
- 175.-Y Ohtake, Nippon Geka Gakkai Zasshi 85:1545, 1984.
- 176.-A Jikko, Y Taki, N Nakamura et al, J Surg Res 37:361, 1984.
- 177.-R I Weed and A J Bowdler, J Clin Invest 45:1137, 1966.
- 178.-K Nakao, T Wada, T Kamiyana, et al, Nature 194:877, 1962.
- 179.-C Lenfant, J F Torrance, R D Woodson et al, Fed Proc 29:1115, 1970.
- 180.-R Benesch and R Benesch, Nature 221:618, 1969.
- 181.-D G Bichet, V J Van Putten and R W Schrier, N Eng J Med 307:1552-1557, 1982.
- 182.-B H Lauterburg, J D Adams and J R Mitchell, Hepatology 4:586, 1984.
- 183.-J D Adams, B H Lauterburg and J R Mitchell, J Pharmacol Exp Ther 227:749, 1983.
- 184.-R K Chawla, F W Lewis, M H Kutner, D M Bate et al, Gastroenterology 87:770, 1984.
- 185.-M M Oliveira and M Vaughan, J Lipid Res 5:156, 1964.
- 186.-S B Shohet, D G Mathan and M L Karnovsky, J Clin Invest 47:1096, 1968.
- 187.-J E Rothman and J Lenard, Science 195:743, 1977.
- 188.-R A Cooper, J Clin Invest 48:1820, 1969.
- 189.-R A Cooper, M Diloy-Puray, P Lando et al, J Clin Invest 51:3182, 1972.
- 190.-R Montgomery, R L Dryer, T W Conway and A A Spector, in Biochemistry (C V Mosby Company Publisher), Saint Louis, pp 426, 1977.
- 191.-G E Gaull, D K Rassin, G E Solomon et al, Pediatr Res 4:337, 1970.
- 192.-D Kershenovich, G Garcia-Tsao, S A Saldana et al, Gastroenterology 80:1012, 1981.

- 193.-J Tyopponen, O A Forsander and E Kulonen, Scand J Gastroenterol 15:373, 1980.
- 194.-H M Rosen, N Yoshimura, J M Hodgman et al, Gastroenterology 72:483, 1977.
- 195.-F B Cerra, J Caprioli, J H Siegel et al, Ann Surg 190:577, 1979.
- 196.-E B Marliss, T T Aoki, C J Toews et al, Am J Med 54:474, 1972.
- 197.-R Sherwin, P Joshi, R Hendler et al, N Engl J Med 292:386, 1975.
- 198.-M Ning, L M Lowenstein, C S Davidson, J Lab Clin Med 70:554, 1967.
- 199.-E Fellenius, H Carlgren and K H Kiessling, Life Sciences 13:595, 1973.

TABLA I

ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO.

Grupo I(n=9).- Cirrosis Alcohólica.

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	promedio
Edad:	54	49	58	53	40	29	54	56	60	50.3 ± 3.3
Sexo:	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M-9; F-0
Semanas de abstinencia:	52	7	92	18	6	10	3	2	11	22.3 ± 10
gm etanol ingerido/día:	186	350	250	610	500	400	360	400	250	367 ± 15
Años de ingerir etanol:	37	24	43	41	22	13	40	44	45	34 ± 3.9

Comentarios:

Caso 1: Encefalopatía grado I.

caso 2: Antecedente de sífilis primaria 4 semanas antes.

caso 3: DM tipo II. Hiperesplenismo. Plaquetas 61,000. Encefalopatía grado II.

caso 4: Profilaxis con Isoniacida. Escrófulas en la infancia.

caso 5: Profilaxis con Isoniacida. Terapéutica con colchicina.

caso 8: Profilaxis con Isoniacida.

caso 9: Profilaxis con Isoniacida. Terapéutica con colchicina.

TABLA II

ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO.

Grupo II (n=8).- Hepatitis Alcohólica.

Paciente:	1	2	3	4	5	6	7	8	promedio
Edad:	26	53	34	52	39	32	42	48	40.75 ± 3.5
Sexo:	M	M	M	M	M	F	F	F	M-5; F-3
Semanas de Abstinencia:	4	3	20	4	50	15	15	15	13.25 ± 5.7
gm etanol in gerido/día:	550	85	300	500	400	600	300	150	360 ± 66
Años de inge rir etanol:	8	35	21	30	30	12	25	24	23.1* ± 3.26

Comentarios:

caso 1: Cursó con disfunción cerebelosa por etanol.

caso 4: Cursó con pancreatitis aguda.

caso 5: Profilaxis con Isoniacida. Fibrinólisis Anormal Primaria. Plaquetopenia de 90,000.

caso 6: Profilaxis con Isoniacida. Fibrinólisis Anormal Primaria. Plaquetopenia de 120,000.

caso 7: Fibrinólisis Anormal Primaria. Plaquetopenia de 95,000. Encefalopatía grado IV.

caso 8: Encefalopatía grado II.

* p menor de 0.05 vs cirrosis.

TABLA III

PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS.

Grupo I (n=9).-Cirrosis Alcohólica.

Alb(gm%):	3.5	3.8	3.4	1.9	2.6	2.0	3.1	2.5	2.9	2.86 ± 0.22 (3.5-5.0)
Bili(mg%):	1.7	1.5	1.1	0.7	2.3	1.1	0.7	4.8	0.6	1.63 ± 0.44 (0.1-.85)
FA(UI/L):	70	67	55	58	58	115	67	85	43	69 ± 7 (10-45)
sTp(seg):	10	6	6	5	7	3	5	9	3	6 ± 0.8 (0-3)
TGO(UI/L):	50	28	46	23	92	28	40	70	56	48 ± 7.4 (10-40)
TGP(UI/L):	40	30	42	17	72	25	20	50	45	38 ± 5.7 (10-40)
Hb(gm%):	10	12	12	10	11	13	13	10	10	11.2 ± 0.43 (14-16)
Urico(mg%):	5	5	5	9	6	5	3	6	7	5.6 ± 0.55 (3-9)

TABLA IV

PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS .

Grupo II (n=8) .-Hepatitis Alcohólica.

Alb(gm%):	4.0	3.8	2.6	2.7	2.4	2.9	2.2	2.3	2.86 ± 0.24 (3.5-5.0)
Bili(mg%):	0.7	0.5	4.2	1.2	7.3	5.5	2.0	2.2	2.95 ± 0.87 (0.1-0.85)
FA(UI/L):	85	30	66	40	92	75	58	60	63.25 ± 7.5 (10-45)
STP(seg):	2	1	4	3	7	6	8	5	4.6 ± 0.94 (0-3)
TGO(UI/L):	50	28	56	23	70	88	88	50	56.6 ± 8.6 (10-40)
TGP(UI/L):	40	30	42	17	62	65	70	50	47.0 ± 6.5 (10-40)
Hb(gm%):	14	12	13	13	11	13	12	13	12.6* ± 0.32 (14-16)
Urico(mg%):	7	5	4	2	5	7	4	3	4.6 ± 0.62 (3-9)

***p menor 0.05 vs grupo cirrosis.**

TABLA V

NIVELES SANGUINEOS DE NUCLEOTIDOS
DE ADENINA.

Grupo O (n=4).-Control

	<u>ATP</u>	<u>ADP</u>	<u>AMP</u>	<u>ATP/ADP</u>	<u>Carga E_ç</u>	<u>Nuc.Total</u>
	(micromolas/ml eritrocito)					
PROMEDIO:	1.85	0.545	0.131	4.40	0.84	2.53
	±0.105	±0.145	±0.013	±1.0	±0.016	±0.142

Carga E_ç = Carga Energética de acuerdo a Atkinson (155).

$$\text{Carga E}_{\text{ç}} = \frac{1}{2} \frac{(\text{ADP}) + 2(\text{ATP})}{(\text{AMP}) + (\text{ADP}) + (\text{ATP})}$$

TABLA VI

NIVELES SANGUINEOS DE NUCLEOTIDOS
DE ADENINA.

Grupo I (n=9).-Cirróticos Alcohólicos.

	<u>ATP</u>	<u>ADP</u>	<u>AMP</u>	<u>ATP/ADP</u>	<u>Carga Eg.</u>	<u>Nuc.Total</u>
	(micromolas/ml eritrocito)					
Caso 1	0.45	0.43	0.036	1.05	0.73	0.923
Caso 2	0.71	0.51	0.059	1.39	0.75	1.274
Caso 3	0.97	0.52	0.330	1.87	0.68	1.820
Caso 4	0.88	0.92	0.230	0.95	0.66	2.028
Caso 5	0.79	1.29	0.194	0.62	0.63	2.278
Caso 6	1.04	1.00	0.086	1.04	0.72	2.126
Caso 7	0.93	0.60	0.033	1.54	0.79	1.562
Caso 8	1.17	0.90	0.111	1.30	0.74	2.180
<u>Caso 9</u>	<u>1.30</u>	<u>0.36</u>	<u>0.262</u>	<u>3.58</u>	<u>0.77</u>	<u>1.925</u>
PROMEDIO:	0.916*	0.726	0.149	1.48*	0.72‡	1.790‡
	±0.084	±0.104	±0.036	±0.29	±0.017	±0.151

* p menor de 0.05 vs control.

‡ p menor de 0.001 vs control.

‡ p menor de 0.01 vs control.

TABLA VII

NIVELES SANGUINEOS DE NUCLEOTIDOS
DE ADENINA.

Grupo II (n=8).-Hepatitis Alcohólica.

	<u>ATP</u>	<u>ADP</u>	<u>AMP</u>	<u>ATP/ADP</u>	<u>Carga Ec.</u>	<u>Nuc.Total</u>
	(micromolas/ml eritrocito)					
Caso 1	1.05	0.86	0.082	1.22	0.74	1.992
Caso 2	1.32	0.91	0.091	1.45	0.76	2.322
Caso 3	1.02	0.27	0.170	3.70	0.79	1.465
Caso 4	1.41	0.19	0.045	7.31	0.91	1.648
Caso 5	1.95	0.13	0.067	14.5	0.94	2.151
Caso 6	0.99	0.09	0.078	10.5	0.89	1.157
Caso 7	1.56	0.20	0.127	7.62	0.88	1.891
<u>Caso 8</u>	<u>1.37</u>	<u>0.38</u>	<u>0.140</u>	<u>3.54</u>	<u>0.82</u>	<u>1.897</u>
PROMEDIO:	1.33*§	0.382*	0.100	6.23ε	0.84ε	1.815ϕ
	±0.115	±0.114	±0.15	±1.65	±0.026	±0.133

* p menor de 0.05 vs cirróticos.

ε p menor de 0.001 vs cirróticos.

§ p menor de 0.01 vs cirróticos.

§ p menor de 0.01 vs control.

ϕ p menor de 0.01 vs control.

TABLA VIII

INDICE DE METILACION Y ADENOSINA SANGUINEA.

Grupo O (n=4) .-Control.

<u>ADE</u> (uM)	<u>SAM</u> (uM)	<u>SAH</u> (uM)	<u>SAM/SAH</u>	<u>SAM+SAH</u> (uM)
1.51	2.46	0.85	3.89	3.33
±0.48	±0.37	±0.16	±1.35	±0.327

Indice de Metilación = SAM/SAH

SAM = S-Adenosin Metionina.

SAH = S-Adenosin Homocisteina.

TABLA IX

INDICE DE METILACION Y ADENOSINA SANGUINEA.

Grupo I(n=8).-Cirrosis Alcohólica.

	<u>ADE</u> (μ M)	<u>SAM</u> (μ M)	<u>SAH</u> (μ M)	<u>SAM/SAH</u>	<u>SAM+SAH</u> (μ M)
Caso 1	nd	nd	nd	nd	nd
Caso 2	1.44	1.90	2.58	0.74	4.48
Caso 3	1.19	1.46	2.05	0.71	3.51
Caso 4	1.34	2.48	0.72	3.44	3.2
Caso 5	1.43	4.86	2.00	2.43	6.86
Caso 6	2.08	1.10	0.59	1.88	1.69
Caso 7	1.00	0.99	0.53	1.87	1.52
Caso 8	3.11	1.08	1.75	0.62	2.83
<u>Caso 9</u>	<u>0.49</u>	<u>1.98</u>	<u>0.65</u>	<u>3.06</u>	<u>7.49</u>
PROMEDIO:	1.51	1.98	1.36	1.84	3.95
	± 0.28	± 0.45	± 0.29	± 0.38	± 0.78

nd = No se realizó la determinación.

TABLA X

INDICE DE METILACION Y ADENOSINA SANGUINEA.

Grupo II (n=7).-Hepatitis Alcohólica.

	<u>ADE</u>	<u>SAM</u>	<u>SAH</u>	<u>SAM/SAH</u>	<u>SAM+SAH</u>
	(μ M)	(μ M)	(μ M)		(μ M)
Caso 1	nd	nd	nd	nd	nd
Caso 2	2.12	2.57	2.73	0.94	5.3
Caso 3	1.05	1.29	0.52	2.48	1.81
Caso 4	0.58	1.85	0.25	7.54	2.1
Caso 5	0.90	1.97	1.05	1.88	3.02
Caso 6	0.32	2.38	1.38	1.99	3.76
Caso 7	0.36	1.73	0.56	3.06	2.29
<u>Caso 8</u>	<u>0.97</u>	<u>1.46</u>	<u>0.70</u>	<u>2.07</u>	<u>2.16</u>
PROMEDIO:	0.9	2.25	0.84	2.85	2.92
	± 0.23	± 0.49	± 0.17	± 0.82	± 0.47

nd = No se realizó la determinación.

TABLA XI

FOSFOLIPIDOS Y COLESTEROL EN
MEMBRANA DE ERITROCITO.

Grupo 0.-Control.

	<u>Colesterol</u> ($\mu\text{mol/ml}$ de eritrocito)	<u>Fos Col</u> (microgramo fosfato/ml de eritrocito)	<u>Fos E A</u>	<u>Fos Ino</u>	<u>Fos Ser</u>
n =	(8)	(10)	(10)	(10)	(10)
PROMEDIO:	3.51	38.25	32.18	17.37	26.99
	± 0.14	± 2.05	± 2.17	± 2.33	± 1.48

n = número de casos en que se realizó la determinación.

Fos Col = Fosfatidil Colina.

Fos E A = Fosfatidil Etanol Amina.

Fos Inos = Fosfatidil Inositol.

Fos Ser = Fosfatidil Serina.

TABLA XII

FOSFOLIPIDOS Y COLESTEROL EN
MEMBRANA DE ERITROCITO.

Grupo I.-Cirrosis Alcohólica.

	<u>Colesterol</u> (umol/ml de eritrocito)	<u>Fos Col</u> (microgramo fosfato/ml de eritrocito)	<u>Fos E A</u>	<u>Fos Ino</u>	<u>Fos Ser</u>
n =	(3)	(8)	(8)	(8)	(8)
Caso 1	nd	nd	nd	nd	nd
Caso 2	nd	21.14	17.12	46.33	9.42
Caso 3	nd	30.15	20.43	54.15	9.79
Caso 4	nd	26.74	15.86	42.99	11.72
Caso 5	nd	24.32	20.02	49.60	10.04
Caso 6	2.50	41.76	90.30	52.36	7.14
Caso 7	2.92	27.14	20.14	30.15	15.01
Caso 8	nd	39.10	18.11	42.10	21.14
<u>Caso 9</u>	<u>2.22</u>	<u>38.15</u>	<u>32.17</u>	<u>40.78</u>	<u>12.15</u>
PROMEDIO:	2.546±	31.06*	29.27	44.80£	12.05£
	±0.203	±2.70	±8.90	±2.71	±1.64

* p menor de 0.05 vs control.

£ p menor de 0.001 vs control.

± p menor de 0.01 vs control.

TABLA XIII

FOSFOLIPIDOS Y COLESTEROL EN
MEMBRANA DE ERITROCITO.

Grupo II.-Hepatitis Alcohólica.

	<u>Colesterol</u> ($\mu\text{mol/ml}$ de eritrocito)	<u>Fos Col</u>	<u>Fos E A</u>	<u>Fos Ino</u>	<u>Fos Ser</u>
n =	(6)	(5)	(5)	(5)	(5)
Caso 1	nd	nd	nd	nd	nd
Caso 2	nd	nd	nd	nd	nd
Caso 3	2.76	34.33	19.24	59.14	7.42
Caso 4	2.02	32.90	18.46	47.15	30.51
Caso 5	1.22	40.16	35.15	48.62	11.72
Caso 6	2.91	28.10	17.57	57.72	24.14
Caso 7	2.48	37.04	28.18	48.14	31.15
<u>Caso 8</u>	<u>2.77</u>	<u>nd</u>	<u>nd</u>	<u>nd</u>	<u>nd</u>
PROMEDIO:	2.360§	34.51	23.72	52.15&	20.99*g
	± 0.262	± 2.03	± 3.44	± 2.58	± 2.05

* p menor de 0.05 vs control.

§ p menor de 0.01 vs control.

& p menor de 0.001 vs control.

g p menor de 0.01 vs cirrosis.

TABLA XIV

NIVELES SANGUINEOS DE LACTATO,
PIRUVATO Y PROLINA.

Grupo 0 (n=4) .-Control.

	<u>LACTATO</u> (mM)	<u>PIRUVATO</u> (mM)	<u>LAC/PIR</u>	<u>PROLINA</u> (uM)
PROMEDIO:	1.506	0.979	1.53	97.3
	±0.306	±0.161	±0.15	±18.8

LAC/PIR = Relación lactato/piruvato.

TABLA XV

NIVELES SANGUINEOS DE LACTATO,
PIRUVATO Y PROLINA.

Grupo I (n=9).-Cirrosis Alcohólica.

	<u>LACTATO</u>	<u>PIRUVATO</u>	<u>LAC/PIR</u>	<u>PROLINA</u>
	(mM)	(mM)		(uM)
Caso 1	4.409	0.953	4.63	157.5
Caso 2	8.450	0.985	8.58	148.8
Caso 3	5.097	0.878	5.80	191.0
Caso 4	6.190	0.870	7.10	111.1
Caso 5	3.869	1.046	3.70	190.6
Caso 6	7.886	0.526	14.61	86.9
Caso 7	5.761	1.532	3.76	187.3
Caso 8	14.875	0.895	16.62	186.4
<u>Caso 9</u>	<u>2.663</u>	<u>0.763</u>	<u>3.49</u>	<u>114.8</u>
PROMEDIO:	6.578*	0.939	7.59*	152.7E
	±1.204	±0.089	±1.63	±13.3

* p menor de 0.001 vs control.

E p menor de 0.05 vs control.

TABLA XVI

NIVELES SANGUINEOS DE LACTATO,
PIRUVATO Y PROLINA.

Grupo II(n=8).-Hepatitis Alcohólica.

	<u>LACTATO</u>	<u>PIRUVATO</u>	<u>LAC/PIR</u>	<u>PROLINA</u>
	(mM)	(mM)		(μ M)
Caso 1	4.872	0.475	10.26	163.0
Caso 2	5.107	1.190	4.29	123.0
Caso 3	3.742	0.612	6.11	180.5
Caso 4	10.001	1.413	7.08	137.5
Caso 5	4.442	0.733	6.06	143.1
Caso 6	9.062	0.670	13.52	227.0
Caso 7	7.028	0.979	7.18	180.8
<u>Caso 8</u>	<u>14.800</u>	<u>1.746</u>	<u>8.48</u>	<u>135.7</u>
PROMEDIO:	7.383*	0.978	7.87*	161.3 \bar{e}
	\pm 1.324	\pm 0.156	\pm 1.02	\pm 12.0

* p menor de 0.001 vs control.

\bar{e} p menor de 0.05 vs control.

TABLA XVII

NIVELES SANGUINEOS DE GLUTAMATO, ALFA-CETOGLUTARATO.

Grupo O(n=4).-Control.

	<u>GLUTAMATO</u> (umol/dl)	<u>alfa-CG</u> (umol/dl)	<u>GLUT/alfa-CG</u>
PROMEDIO:	27.31	4.51	7.62
	±2.95	±1.20	±1.63

GLUT/alfa-CG = Relación glutamato/alfa-cetoglutarato.

TABLA XVIII

NIVELES SANGUINEOS DE GLUTAMATO, ALFA-CETOGLUTARATO,

Grupo I(n=9).-Cirrosis Alcohólica.

	<u>GLUTAMATO</u>	<u>alfa-CG</u>	<u>GLUT/alfa-CG</u>
	(umol/dl)	(umol/dl)	
Caso 1	58.26	3.84	9.96
Caso 2	15.25	7.14	2.14
Caso 3	33.41	13.17	2.53
Caso 4	23.95	3.78	6.34
Caso 5	18.13	6.27	2.89
Caso 6	22.68	7.21	3.15
Caso 7	19.20	4.85	3.96
Caso 8	24.80	7.81	3.18
<u>Caso 9</u>	<u>25.43</u>	<u>5.09</u>	<u>5.00</u>
PROMEDIO:	24.57	6.57	4.35
	±2.44	±0.96	±0.82

TABLA XIX

NIVELES SANGUINEOS DE GLUTAMATO, ALFA-CETOGLUTARATO,

Grupo II(n=8).-Hepatitis Alcohólica.

	<u>GLUTAMATO</u>	<u>alfa-CG</u>	<u>GLUT/alfa-CG</u>
	(umol/dl)	(umol/dl)	
Caso 1	21.05	13.47	1.56
Caso 2	35.43	6.85	5.17
Caso 3	52.74	7.49	7.04
Caso 4	29.44	2.36	12.47
Caso 5	12.70	3.67	3.46
Caso 6	90.28	4.33	20.93
Caso 7	67.87	4.42	15.35
<u>Caso 8</u>	<u>98.69</u>	<u>12.51</u>	<u>7.89</u>
PROMEDIO:	51.06*	6.89	9.23
	±11.33	±1.45	±2.31

* p menor de 0.05 vs cirrosis.