



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

Esteatosis Hepática en trastornos de la Nutrición



TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO INTERNISTA

P R E S E N T A:

DR. GUILLERMO MELENDEZ MIER

TUTOR(A)
DR. JOSUÉ MORA PÉREZ



CIUDAD DE MÉXICO,

MARZO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

Esteatosis Hepática en trastornos de la Nutrición

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO INTERNISTA

P R E S E N T A:

DR. GUILLERMO MELENDEZ MIER

TUTOR(A)
DR. JOSUÉ MORA PÉREZ

CIUDAD DE MÉXICO,

MARZO 2017

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dr. Josué Mora Pérez
Asesor del trabajo de tesis

Dr. Guillermo Meléndez Mier
Médico residente

INDICE

Resumen.....	6
Antecedentes	8
Justificación.....	9
Pregunta de Investigación	9
Hipótesis.....	9
Objetivo.....	9
Material y Método.....	10
Resultados	10
Kwashiorkor	10
Histopatología.	11
Histoquímica	12
Anormalidades séricas en Kwashiorkor.	12
Alcoholismo	14
Histopatología	15
Histoquímica	16
Alteraciones en suero en Alcoholismo	16
Nutrición Parenteral Total.....	17
Histopatología	18
Histoquímica	19
Anormalidades Séricas en Nutrición Parenteral.....	19
Obesidad.....	20
Histopatología	21
Histoquímica	22
Anormalidades séricas en Obesidad.....	22
2.0 Análisis de Resultados	23
Patogénesis.....	23
2.1 Patogénesis del hígado graso en Kwashiorkor	23
2.2 Patogénesis del hígado graso inducido por alcohol.....	25
2.3 Patogénesis del hígado graso durante la Nutrición Parenteral Total.....	28

2.4 Patogénesis del hígado graso en Obesidad.....	30
Patrones histopatológicos comunes en Trastornos nutricionales	31
Patrones químicos comunes en hígado graso por trastornos nutricionales.	34
Cambios plasmáticos durante el hígado graso en trastornos de la nutrición.....	37
Similitudes dietéticas en los trastornos nutricionales que causan hígado graso.....	39
Discusión.....	41
1.- Consecuencias del daño al retículo endoplásmico y a la mitocondria	41
2.- Análisis de las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos	43
3.- Anormalidades similares en la dieta	44
4.- Significado de los bajos niveles de albumina	45
Conclusión.....	45

Título: Esteatosis Hepática en trastornos de la nutrición

Resumen

Antecedentes

El hígado graso es un trastorno común en varios problemas de salud actuales, es el caso de la obesidad, el alcoholismo, el uso indiscriminado de la nutrición parenteral y en una deuda social como es la desnutrición infantil, en este caso la de tipo Kwashiorkor. Sin embargo las vías que llevan en cada una de estas entidades a hígado graso no se han comprendido con claridad y empieza a ser aparente que hay diferentes lesiones en las células hepáticas y en sus organelos.

Material y Métodos

Es un estudio de revisión de la literatura que analiza los hallazgos comunes de estas cuatro entidades nosológicas en la presencia de esteatosis hepática.

Se procedió a una búsqueda manual en Index Medicus de artículos que contuvieran las siguientes palabras clave.

Fatty liver, hepatic steatosis, steatohepatitis, obesity, Kwashiorkor, total parenteral nutrition, parenteral nutrition, intravenous lipids, histopathology, chemical disorders, serum alterations, pathogenesis, mechanism of disease.

En los estudios identificados, la extracción de información se limitó a los hallazgos histopatológicos, químicos y de marcadores en suero y en tejido hepático, así como el mecanismo de enfermedad o características disfuncionales del órgano.

Resultados

Se recabaron 87 artículos de los cuáles 53 contenían información sobre hígado graso en kwashiorkor alcoholismo, obesidad y nutrición parenteral, que se seleccionaron para esta revisión

Hay dos estructuras intracelulares que comparten anomalías en los cuatro trastornos estudiados. Estos son el retículo endoplásmico y la mitocondria. Su importancia fue evidente cuando se analizaron sus funciones en el metabolismo de lípidos.

La mayor fracción acumulada de lípidos en el tejido hepático es a expensas de triglicéridos, tanto en estudios en animales como en humanos. Los fosfolípidos se mantuvieron sin cambios.

En los triglicéridos en plasma se encontraron normales o bajos en Kwashiorkor mientras que en obesidad y nutrición parenteral fueron persistentemente altos. La variación más amplia se encontró en alcoholismo en donde los triglicéridos pueden estar altos o bajos.

Discusión

El retículo endoplásmico es el principal sitio para la incorporación de aminoácidos y la síntesis de proteínas, cualquier daño estructural de este organelo va a resultar en una alteración en la secreción de proteínas. En Kwashiorkor se ve seriamente alterado el retículo endoplásmico rugoso afectando la secreción de proteínas.

El otro organelo que se ve seriamente dañado durante la esteatosis hepática es la mitocondria. Los 4 trastornos aquí revisados tienen en común desbalances en la dieta, con exceso de energía a expensas de carbohidratos lo que altera las vías normales de oxidación de los mismos carbohidratos y de los lípidos favoreciendo la acumulación en el tejido hepático

Antecedentes

La esteatosis hepática denota una alteración funcional que se presenta en una variedad de enfermedades. Forma parte de las manifestaciones de enfermedades infecciosas virales que afectan directamente al hígado; y también se presenta durante la intoxicación por drogas hepatotóxicas o en enfermedades sistémicas como la diabetes. Sin embargo, el síndrome también se ha identificado por muchos años como una manifestación de enfermedades que tienen en común los trastornos nutricionales y afectan una vasta proporción de la población en diferentes países.

En la desnutrición proteico-energética, el hígado graso se ha circunscrito dentro de las características diferenciales de dos entidades nosológicas clásicas: Kwashiorkor y Marasmo. Más aún, la introducción de la alimentación parenteral como un apoyo nutricional en pacientes desnutridos hospitalizados o en aquellos en los que sus requerimientos están aumentados como consecuencia de su enfermedad de fondo, ha mostrado que el uso de vías no naturales y la libertad de manipular la composición de la dieta puede tener serias consecuencias, entre ellas el desarrollo de esteatosis hepática.

Los otros padecimientos que comparten este mismo síndrome de hígado graso son el alcoholismo y la obesidad. En el alcoholismo se ha investigado ampliamente el papel específico que juega el etanol como agente hepatotóxico, pero aún no se conoce cuáles modificaciones de las que ocurren en la progresión de la enfermedad se deben a desbalances en la dieta. Finalmente en la obesidad fue hasta recientemente que se reconoció su contribución al desarrollo del hígado graso.

La prevalencia actual del hígado graso en una población normal no se conoce, pero si se toma en cuenta la estimación de Andersen y cols. (1) puede alcanzar el 25% en personas de 60 años o más, basados en el análisis de muertes por accidentes de tráfico, lo que la convierte en un problema que a la fecha no se ha identificado plenamente, pero que sugiere un involucramiento intrínseco de los factores nutricionales y no solamente la explicación por causas específicas.

Actualmente no existe una clasificación formal del síndrome de hígado graso y mucho menos una explicación de su evolución bajo diversas circunstancias.

Justificación

El hígado graso es un padecimiento frecuente en la población general, no se conoce a ciencia cierta los factores que lo predisponen, las causas que lo producen ni el mecanismo de enfermedad, pero se ha observado que no solo en la hepatotoxicidad por drogas, como el tetracloruro de carbono, puede aparecer hígado graso, hay enfermedades que tienen como común denominador los trastornos de la nutrición y que pueden desarrollar hígado graso, aunque no es claro en la literatura disponible hasta ahora, si el mecanismo por el que se produce esta esteatosis hepática es el mismo para cada una de estas enfermedades.

Este reporte se ocupa de las características comunes entre cuatro padecimientos muy diferentes entre sí, como son la desnutrición energética tipo Kwashiorkor, alcoholismo, obesidad y nutrición parenteral, en las que se presenta el hígado graso como una de las principales manifestaciones de disfunción o daño orgánico, pero que es inherente a cada una de ellas los trastornos de la nutrición en diversos grados.

Pregunta de Investigación

¿Se puede identificar un mecanismo común que produzca la acumulación de grasa en el hígado en diferentes enfermedades en las que están involucrados los trastornos nutricionales?

Hipótesis

Los trastornos nutricionales son el común denominador para la generación de hígado graso en diversas patologías que se caracterizan por este trastorno.

Objetivo

Primario

Demostrar la asociación de hígado graso y alteraciones nutricionales en la presencia de Kwashiorkor, alcoholismo, obesidad, y nutrición parenteral total.

Material y Método

Es un estudio de revisión de la literatura que analiza los hallazgos comunes de estas tres entidades nosológicas en la presencia de esteatosis hepática.

Se procedió a una búsqueda manual en Index Medicus de artículos que contuvieran las siguientes palabras clave.

Fatty liver, hepatic steatosis, steatohepatitis, obesity, Kwashiorkor, total parenteral nutrition, parenteral nutrition, intravenous lipids, histopathology, chemical disorders, serum alterations, pathogenesis, mechanism of disease.

En los estudios identificados, la extracción de información se limitó a los hallazgos histopatológicos y químicos en tejido hepático, así como el mecanismo de enfermedad o características disfuncionales del órgano. Se revisaron también las anomalías de analitos séricos.

Resultados

Se recabaron 87 referencias, de los cuáles 53 contenían información sobre hígado graso en kwashiorkor alcoholismo, obesidad y nutrición parenteral, que se seleccionaron para esta revisión.

Descripción de hallazgos

Kwashiorkor

Hallazgos en Kwashiorkor. - No obstante que el hígado graso no se refiere como uno de los signos clásicos de la enfermedad, su presencia se ha identificado desde los primeros reportes, e incluso se ha utilizado como factor pronóstico. Después de las observaciones aportadas por Waterlow y cols (2) estos autores concluyeron que la infiltración grasa extrema (50% o más) se asociaba con casos fatales de desnutrición proteico energética. Geográficamente la presencia de hígado graso en la desnutrición proteico energética no es uniforme, hay

variaciones en la prevalencia entre las poblaciones afectadas. Se ha reportado que es más frecuente en las Indias Occidentales que en el Este de África y la gravedad de los casos puede variar incluso de un niño a otro. Esto ha sugerido que los niños clasificados como Kwashiorkor sean más propensos a desarrollar hígado graso, comparados con los niños que sufren de desnutrición de tipo marasmática (3).

Para Gopalan (4) el hígado graso en el Kwashiorkor es una de las características más sobresalientes y Waterlow (1) en una serie de casos, demuestra características físicas sorprendentes en el hígado entre estos dos tipos de desnutrición.

Aunque no se ha establecido con claridad el tiempo de inicio del hígado graso en la desnutrición proteico energética, Waterlow (2) ha calculado un periodo de 6 semanas para la depuración del 90% del exceso de grasa en este órgano y concluye que aquellos niños con mayor depósito de grasa, tienen una mayor tasa de depuración.

Histopatología.

Respecto a las características histopatológicas del hígado graso reportadas en Kwashiorkor, Alleyne (3) ha resumido los principales cambios que ocurren durante el proceso: primero se afectan las células que rodean la vía porta en la periferia del hígado, para después empezar a aparecer los cambios en la grasa en el centro del lóbulo hasta que todo el parénquima semeja un panal de abejas con depósitos de grasa. Por otro lado, en las descripciones macroscópicas el hígado aumenta su tamaño, se vuelve de un color pálido, y más firme en su consistencia, la gravedad específica es menor y el órgano flota en el agua (3).

Las células del parénquima hepático tienden a inflarse y pareciera que bloquean los estrechos sinusoides. Los estudios ultramicroscópicos de las células hepáticas han demostrado que la mitocondria se degenera, se reduce en número, crece en su tamaño, se distorsiona, forma cavidades y finalmente desaparece. Las células hepáticas, aunque se llegan a distender, rara vez se necrosan. Algunas veces se aprecia un infiltrado inflamatorio dentro de la vía porta y los sinusoides en los que hay un aumento de reticulina, tinción de tejido fibroso entre los lóbulos. La cirrosis es un hallazgo extremo en el transcurso de la enfermedad.

Histoquímica

Dos grupos han descrito a detalle los hallazgos histoquímicos del hígado graso en Kwashiorkor. Uno es el de Chatterjee (5) y el otro el de MacDonald (6). Ambos grupos coinciden en algunas de las anormalidades más destacadas de la enfermedad.

El primer grupo encontró que el contenido total de lípidos en el hígado aumentaba hasta nueve veces, comparado con el de un hígado normal y hasta once veces cuando la comparación se hacía entre Kwashiorkor y Marasmo. El acúmulo excesivo de grasa se componía en el 95% de triglicéridos en el total de la grasa y el contenido de fosfolípidos se reducía de manera dramática hasta un 3% del contenido total de lípidos en Kwashiorkor. Un hallazgo interesante fue que después de la recuperación clínica de los pacientes, el contenido de fosfolípidos regresaba a valores normales o incluso mayores. Este hallazgo se asoció con una reducción concomitante del contenido total de grasa (5).

La mayoría de los bajos niveles de fosfolípidos en el hígado graso fueron a expensas de fosfatidil etanolamina, mientras que la fosfatidil colina y la esfingomielina permanecieron normales, tanto a la admisión como después de la recuperación. Los bajos niveles de fosfatidil etanolamina correlacionaron con los bajos niveles de serina libre y un aumento en la actividad de la fosfatasa etanolamina (5).

El otro grupo encontró que el contenido de la fracción de fosfolípidos era baja en los hígados de niños que morían como consecuencia de la desnutrición (indistintamente de si murieron por Kwashiorkor o Marasmo), Además el incremento en el contenido de grasa total en el hígado se acompañaba de una disminución en la fracción de grasa insaturada, que no se observaba en hígados grasos por otras causas. El mayor grado de saturación se observó en los ácidos grasos, pero no en la fracción de fosfolípidos (6).

Anormalidades séricas en Kwashiorkor.

En 1957, Schwartz y Dean (7) reportaron sus hallazgos en 20 niños con diferentes grados de desnutrición. Lo relevante de su estudio fue que los niños con Kwashiorkor, al momento de su admisión, presentaron bajos niveles séricos de lípidos totales, asociados a bajos niveles de

fosfolípidos en suero y bajo colesterol sérico, pero los valores de grasas neutrales se encontraban elevados al compararse con los valores normales en adultos reportados en la literatura. Durante el tratamiento, todas las fracciones de lípidos mostraron una tendencia a elevarse y luego caer a valores normales; esta elevación fue más aparente para las grasas neutrales y los ésteres de colesterol, con un porcentaje de 100% y 140% respectivamente. Los fosfolípidos y el colesterol libre se elevaron alrededor de 30% y 40% respectivamente. Se llevó a cabo una comparación utilizando aceite de semilla de algodón en las fórmulas que se proporcionaron a los niños, pero no hubo diferencia entre los grupos respecto a cambios en los lípidos séricos.

Posteriormente Truswell y cols (8) demostraron que en niños con Kwashiorkor los niveles de lípidos séricos eran bajos al momento de su admisión y se elevaban por arriba de los valores normales durante el tratamiento, pero el comportamiento de cada lípido individual fue diferente; la beta lipoproteína del colesterol sérico siempre se mantuvo baja al inicio y la alfa lipoproteína regularmente fue normal. Sin embargo, la elevación de colesterol total sérico durante el tratamiento fue a expensas de la beta lipoproteína. El colesterol sérico se elevó más rápidamente que la albumina, pero los triglicéridos se elevaron aún más rápido, alcanzando sus niveles normales después del primer día de tratamiento y su mayor concentración fue a los 3 días de tratamiento. Los fosfolípidos siguieron un comportamiento entre los triglicéridos y el colesterol.

Mediante biopsias de hígado estos autores (9) fueron capaces de asociar los bajos niveles de la beta lipoproteína del colesterol sérico, triglicéridos y albúmina con la gravedad del hígado graso. Un nuevo hallazgo fue la presencia transitoria de una lipoproteína pre beta, que apareció al segundo día de tratamiento y desapareció después del tratamiento. Ni las lipoproteínas alfa ni las betas de los fosfolípidos fueron bajas en el grupo de hígado graso grave (8).

Flores y cols. (10) estudiaron a un grupo de 39 niños de los cuales 10 sufrían de Kwashiorkor. Al momento de su admisión los encontraron valores séricos de triglicéridos marcadamente bajos, cuando los compararon con los niños marasmáticos y niños normales. Estos bajos valores en triglicéridos fueron a expensas principalmente de lipoproteínas en una densidad

menor a 1.063, los ácidos grasos libres estuvieron dentro de rangos normales para los dos tipos de desnutridos (Kwashiorkor y Marasmo) Los fosfolípidos y el colesterol también se redujeron, pero en menor magnitud. Durante el tratamiento se presentó una elevación brusca de triglicéridos séricos y en menor proporción en fosfolípidos y colesterol. Estos cambios ocurrieron principalmente a expensas de la misma fracción de lipoproteínas. Durante los primeros 8 días de tratamiento estos cambios se asociaron a una reducción, hasta del 50%, de la infiltración grasa en el hígado (10). La elevación de la fracción de proteínas séricas en suero ocurrió en las primeras dos semanas.

Otras características importantes de Kwashiorkor son hipoalbuminemia, tolerancia a la glucosa alterada, y bajos niveles de insulina en ayuno (3).

En síntesis, en los pacientes con Kwashiorkor hay una acumulación de grasa en el hígado a expensas de triglicéridos y se asocia con bajos niveles de lípidos en suero, viéndose más afectados los triglicéridos, seguido por un patrón similar en las otras fracciones de lípidos, aunque menos marcada. Otras proteínas secretadas como albúmina también se ven afectadas y se observa una alteración del metabolismo de carbohidratos.

Alcoholismo

En la actualidad el alcoholismo se considera un problema de salud pública, sobre todo en algunos países en los que el consumo de alcohol es muy alto; Davidson (11) menciona que Francia se encuentra entre los países de la comunidad europea con el mayor consumo de alcohol; se ha calculado aproximadamente en 22.6 litros por año por cápita en la población de 15 años en adelante. En el Reino Unido se ha estimado que el consumo promedio es de 7.2 litros y, de hecho, la tendencia durante los últimos 275 años ha sido un decremento en el consumo de alcohol en este país (11). En México no se conoce el consumo de alcohol per cápita.

Por su contenido calórico (7.1 kcal/g) el consumo crónico de alcohol se relaciona por lo regular con desnutrición, especialmente deficiencias de algunos nutrientes específicos. Los hallazgos más comunes entre la población de alcohólicos son deficiencias de tiamina, ácido nicotínico, vitamina B6, ácido fólico, y proteínas, además de algunos elementos.

La acumulación de grasa en el hígado constituye uno de los cambios histológicos más relevantes en las etapas tempranas de daño hepático por alcohol y destacan dos características entre las demás, el depósito de grasa y el aumento del tamaño del órgano. Cuando el depósito de grasa es importante llega a representar la mitad del incremento de peso y la otra mitad la constituyen el incremento de proteínas y retención de agua. El incremento en lípidos, proteínas y agua se asocia con un incremento en el tamaño de los hepatocitos. La acumulación de proteínas se explica por lo menos en parte por la retención de las proteínas secretoras del hígado (12).

Se ha demostrado que el trastorno producido por el etanol sobre el metabolismo de lípidos en el hígado ocurre en diferentes circunstancias. Primero, hay un efecto directo de dosis respuesta. Se observó en ratas que una dosis única grande de etanol era capaz de provocar una acumulación significativa de triglicéridos en los hígados después de 12 a 16 horas y la misma respuesta se obtuvo en voluntarios sanos con función normal de sus hígados (12), pero cuando las ratas expuestas al alcohol fueron hipofisectomizadas no hubo depósito de triglicéridos (13). Además, las ratas pre tratadas con agentes bloqueadores adrenérgicos no desarrollaron esteatosis hepática inducida por etanol (13). Segundo, se demostró que la ingestión crónica de alcohol se asocia con la acumulación de grasa en el hígado, que corresponde el mayor incremento a triglicéridos y en menor grado a otras clases de lípidos como fosfolípidos y ésteres de colesterol. Discriminar otros factores involucrados en la inducción de hígado graso como lípidos de la dieta, proteínas y en animales agentes lipotrópicos ha sido extremadamente difícil, pero la mayoría de los estudios han mostrado un efecto directo del etanol en periodos a corto y largo plazo (14).

Histopatología

Los cambios histopatológicos en el hígado graso inducido por etanol se han repetido de manera sistemática en modelos experimentales y en el seguimiento de pacientes alcohólicos. Las características más sobresalientes encontradas en el microscopio de luz son depósitos de grasa, tanto en el área central como en la periportal. La grasa se deposita tanto intracelular

como extracelular y cuando fue grave se acompañó de cierto grado de inflamación local y necrosis simple (15).

A la microscopía electrónica los cambios que se observaron más comúnmente fueron agrandamiento de las mitocondrias y, en algunos pacientes con consumo continuo de etanol por tiempo prolongado, éste condujo a alteraciones de la mitocondria, propiciando la aparición de necrosis hialina. Ocasionalmente se observó un aumento en la separación de la membrana interna y externa. Los reportes de otros autores (12) demostraron que bajo el abuso crónico del alcohol las mitocondrias aparecen hinchadas y desfiguradas, con desorientación de las crestas e inclusiones cristalinas intra mitocondriales. En el retículo endoplásmico se observó proliferación de las membranas lisas, que se debe a la acumulación de fosfolípidos y proteínas (15).

Histoquímica

Brodie y cols (13) encontraron que la elevación de triglicéridos depositados en el hígado se relacionaba con la dosis de alcohol, pero el contenido de fosfolípidos en el hígado no se modificaba. Más aún, mostraron un incremento de ácido palmítico oleico en el contenido de triglicéridos hepáticos que no fue seguida por ácido linoleico, mismo que en realidad disminuyó. Las concentraciones de estos dos ácidos grasos en el hígado fueron comparables a los valores encontrados en el tejido adiposo de las ratas.

Alteraciones en suero en Alcoholismo

A diferencia del Kwashiorkor, el hígado graso inducido por etanol se asocia a hiperlipidemia, de hecho, la hiperlipidemia por alcohol es la segunda principal causa de hiperlipidemia no familiar después de la diabetes. Es más importante en las etapas tempranas de daño hepático cuando el hígado graso es la característica predominante (12). Las partículas grasas se comportan principalmente como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y por lo regular son del tipo IV de la clasificación de Frederickson (12). Sin embargo, otros autores (13) han demostrado la elevación de triglicéridos con bajas concentraciones de etanol en plasma,

mientras que a concentraciones altas hubo una caída de triglicéridos séricos. El perfil de ácidos grasos libres en plasma sigue un patrón inverso, no hay cambios significativos con bajas concentraciones de etanol en plasma pero hay una elevación brusca conforme el etanol se eleva en sangre. El incremento en ácidos grasos libres es principalmente a expensas del ácido oleico mientras que simultáneamente ocurrió una reducción en las concentraciones de ácido esteárico y ácido linoleico; el ácido palmítico se mantuvo constante.

Además de la hipertrigliceridemia, las concentraciones de colesterol sérico y fosfolípidos se encuentran aumentadas. El patrón lipídico sérico cambia rápidamente después de la suspensión de alcohol. La depuración de triglicéridos es la más rápida, mientras que la depuración de colesterol y fosfolípidos es la más lenta. Al principio la hipercolesterolemia se debe principalmente a incrementos en el colesterol libre, pero después de que la hipercolesterolemia se ha detenido, puede seguir aumentando la fracción esterificada.

Se ha observado que la albúmina sérica disminuye a largo plazo con el consumo de alcohol (12). Además, cuando se ha establecido el daño hepático aparece una hiperinsulinemia secundaria que se refleja en las curvas de tolerancia a la glucosa alteradas. (16).

En resumen, el alcohol puede afectar el metabolismo de lípidos, ya sea por un efecto agudo o por uno crónico, conduciendo a la formación de hígado graso en las etapas tempranas del daño hepático. Las principales alteraciones histopatológicas ocurren en la mitocondria y en el retículo endoplásmico. La composición de lípidos en el hígado es principalmente por triglicéridos, a expensas de ácido oleico. Los ácidos esteárico y oleico están disminuidos. Los cambios en lípidos séricos son sensibles a la dosis de alcohol y la hiperlipidemia puede ser importante, pero a diferencia de Kwashiorkor, se refleja principalmente en un incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Nutrición Parenteral Total

La diseminación del apoyo nutricional como parte integral del tratamiento del paciente crítico ha puesto en evidencia una serie de complicaciones (17), entre ellas, la formación de hígado graso secundario a las infusiones intravenosas, esto ha sido alarmante porque obliga al clínico a modificar el régimen de alimentación o incluso a suspenderlo.

El proceso se origina a partir de dos principales fuentes de energía no proteínica: glucosa hipertónica y emulsiones de lípidos, sin embargo sus características intrínsecas difieren. No obstante que el hígado graso resultante de nutrición parenteral total puede estar presente a cualquier edad, los reportes en la literatura son más importantes en neonatos y niños prematuros. En quienes la enfermedad no se limita al desarrollo de hígado graso sino a una variedad de cambios que eventualmente pueden terminar en cirrosis y colestasis (18, 19). Se ha observado que durante la nutrición parenteral hay varios factores que pueden modificar el curso de la gravedad del hígado graso. En pacientes infectados, la administración de nutrición parenteral total se asocia a una mayor acumulación de grasa en el hígado; pero también los regímenes que evitan completamente el uso de emulsiones de grasa correlacionan con un mayor grado de esteatosis y se ha descrito una respuesta directa con la dosis de glucosa, en las que la sobredosis calóricas promueven el hígado graso. Aunque se ha demostrado en ratas que el suplemento de colina oral tiene un efecto benéfico sobre la depuración de la grasa acumulada en el hígado, eso no se ha demostrado en el hombre (20). Por otro lado, cuando solo se aportan calorías no proteínicas, aun infundiendo la cantidad correcta de los requerimientos energéticos puede conducir al desarrollo de hígado graso. Finalmente, la duración del apoyo nutricional tiene una estrecha correlación con la retención de lípidos en el hígado (18).

Histopatología

En una serie de 31 casos de autopsia reportados por Cohen (18) los cambios histopatológicos más importantes que se encontraron en los hígados de neonatos e infantes pretérmino consistieron en: a) metamorfosis grasa de las células del hígado en el 72.4% de los pacientes, b) la distribución de la grasa era difusa en aquellos casos que recibieron nutrición parenteral total por menos de 10 días, pero con periodos más prolongados se convirtió en infiltración centrolobulillar. También fue relevante la presencia de pigmentos de hemosiderina en el tejido hepático en el 90.3% de los casos, esta alteración parece incrementarse en grado y frecuencia con la duración del apoyo nutricional.

Otros investigadores (19) reportaron un retículo endoplásmico liso y confluyente con hipertrofia masiva conteniendo material cristaloides y electrodensos. Este material representaba una especie de degeneración hidrópica, los hepatocitos fueron destacadamente deficientes en glucógeno. También se observaron datos de fibrosis y colestasis,

Histoquímica

Respecto al análisis químico de los lípidos depositados, tanto la infusión de glucosa como la de lípidos promueven la acumulación de grasa en el hígado. Sin embargo, el efecto producido por la glucosa es mucho más severo. La principal fracción de lípidos depositada corresponde a los triglicéridos, el depósito de este compuesto es independiente del tipo de infusión. Si se utiliza solamente glucosa como fuente de energía, las fracciones de fosfolípidos y colesterol no se modifican, pero cuando la energía proviene de lípidos hay una predisposición a que estos dos compuestos se depositen en el tejido hepático (21).

Hay pocos reportes respecto al patrón de ácidos grasos que se encuentran en la esteatosis hepática. Stein y cols (22) comunicaron el análisis químico de ácidos grasos encontrados en muestras de hígado de pacientes sujetos a nutrición parenteral que recibieron glucosa hipertónica como la principal fuente de energía. Sus datos muestran un incremento importante de ácidos grasos no esenciales en aquellos pacientes que desarrollaron hígado graso como complicación.

Anormalidades Séricas en Nutrición Parenteral

Hiperlipidemia es el hallazgo más común durante la nutrición parenteral, generalmente a expensas de niveles elevados de triglicéridos en suero. Este efecto es más marcado cuando se utilizan emulsiones de lípidos y es especialmente peligroso en niños de bajo peso, catalogados como pequeños para la edad gestacional, en quienes la tasa de depuración de la sobrecarga de lípidos puede retardarse llevando a efectos indeseables como la hiperbilirrubinemia (18). Una vez que se ha iniciado la hidrólisis de triglicéridos puede

aparecer una hipercetonemia moderada como consecuencia de la oxidación de ácidos grasos (21).

Uno de los requisitos para iniciar nutrición parenteral en un paciente es el bajo nivel de albúmina. De hecho, Mullen y Buzby (23) y otros autores han considerado los bajos niveles de albúmina como un factor predictivo en pacientes que reciben nutrición parenteral.

Los niveles de insulina son reflejodeterminados por el tipo de energía que se haya utilizado. Jeejeeboy y cols (24) observaron altos niveles de insulina con bajos niveles de glucagón cuando se administraba glucosa y una relación inversa con el sistema de lípidos.

Obesidad

La obesidad se considera el trastorno nutricional más común en la sociedad occidental (25) La asociación de obesidad a enfermedades metabólicas y de otros órganos ha sido motivo de preocupación en años recientes y se ha puesto un gran esfuerzo en su identificación y tratamiento, ya que además es una enfermedad que acorta la esperanza de vida. Afortunadamente la forma más severa de obesidad no es tan común como el sobrepeso leve o moderado, pero es en estos casos de obesidad mórbida donde se obtienen los resultados más pobres de cualquier tipo de tratamiento.

Aunque la esteatohepatitis se observó por primera vez como una complicación del bypass intestinal para la reducción de peso, (26, 27) reportes recientes han enfatizado que el síndrome es parte del trastorno del metabolismo de lípidos en el transcurso de la obesidad mórbida.

En ocasiones es tan importante que se puede confundir en la revisión histopatológica con el hígado graso inducido por alcohol (26). Esta situación tan confusa llevó a la propuesta de una clasificación muy simple (26). (Ver Tabla 1)

Tabla 1.- Etiología del hígado graso

Alcohólico	No Alcohólico	
	Primaria	Secundaria
Crónica	Condiciones asociadas a la obesidad.	Bypass intestinal para obesidad mórbida

La prevalencia de hígado graso entre la población obesa no se ha establecido, pero diversos autores coinciden que es significativa (27-29). En una serie de pacientes de la Clínica Mayo, 90% de los pacientes eran obesos (26); Kern (27) resumió los datos de 12 series de pacientes previas en las que la prevalencia global de metamorfosis grasa en obesidad mórbida fue de 88%, mientras que en su propia serie era del 94%. Leevy (28) tomó una muestra de 270 casos de hígado graso y encontró que en el grupo de hígado graso no alcohólico la prevalencia por obesidad era de 11%. Sin embargo, hay factores como edad, sexo y grado de obesidad que modifican la prevalencia del síndrome.

Histopatología

Ya que la evolución del daño hepático en sujetos obesos puede seguir un curso similar al del alcoholismo, la mayoría de las descripciones histopatológicas se han enfocado en la asociación entre obesidad, hígado graso y cirrosis. El patrón de distribución de grasa en la esteatosis hepática no alcohólica es difusa, aunque puede apreciarse una distribución centrolobulillar. Destaca el hecho de que la distribución periférica no se ha observado (27, 28).

Zelman (30) reportó cambios degenerativos en el parénquima hepático como picnosis, cromatolisis, englobamiento del núcleo y pérdida de la granularidad y del contorno celular. También encontró grados moderado a marcado de infiltración celular periportal. El grado de infiltración se ha correlacionado estrechamente con el desarrollo de inflamación o fibrosis. La presencia de glucógeno en el núcleo es un hallazgo relacionado con el grado de esteatosis (27). En la serie reportada por Ludwig (26) se encontraron cuerpos de Mallory en el 70% de los casos y en todos ellos se observaron positivamente quistes de grasa. Además el hallazgo de hemosiderosis en el hígado de estos pacientes fue en el 15% de los casos.

En la microscopia electrónica se ha observado que los organelos se empujan hacia la periferia, las mitocondrias se agrandan y presentan inclusiones filamentosas que aparentemente dependían de las membranas internas, se acompañaban de desarreglo de las crestas y los cambios morfológicos de las mitocondrias correlacionaron con el grado de esteatosis hepática (31).

Histoquímica

De los datos recolectados por Holzback y cols (32) durante el estudio de 23 pacientes masivamente obesos, se demostró que el principal componente de los lípidos acumulados en el hígado correspondía a la fracción de triglicéridos; además, mostraron una correlación muy significativa por coeficiente de regresión ($r= 0.99$, $p<0.001$) entre los lípidos hepáticos totales y los triglicéridos totales, sin modificaciones significativas en la fracción de fosfolípidos, colesterol libre y los ésteres de colesterol. No se estudió la composición de ácidos grasos en los triglicéridos acumulados.

Anormalidades séricas en Obesidad

Los cambios en los lípidos plasmáticos encontrados de manera consistente en obesidad humana incluyen: a) elevación de los niveles de ácidos grasos libres, b) elevación de los niveles de triglicéridos, c) reducción de los niveles de colesterol de alta densidad (HDL), aunque los niveles de colesterol total pueden estar elevados d) elevación de la concentración de ácidos grasos libres, que se piensa que es debida a un aumento en la movilización a partir de una masa expandida de adipocitos y una reducción de la depuración de la circulación. Se ha sugerido que los triglicéridos pueden elevarse a partir de un aumento en la secreción desde el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDC), aún en individuos cuyos triglicéridos plasmáticos permanecen normales (33). Adler y cols (34) trataron de establecer una relación entre la severidad de daño hepático y la hiperlipidemia y encontraron que en las etapas tempranas de daño hepático, ya fuera hígado graso o hepatitis grasa, las anomalías en los lípidos séricos eran más comunes.

Algunos reportes (16, 28) han encontrado que los niveles séricos de albúmina son bajos en obesidad, sin embargo este evento no se ha confirmado por otros autores. La tolerancia a la glucosa en obesos está alterada y se asocia a altos niveles circulantes de insulina, esto es el resultado de la resistencia periférica a la insulina.

Resumiendo, No obstante que la prevalencia de obesidad es alta, la obesidad mórbida es menos común que los grados leves y moderados. La obesidad masiva se asocia a trastornos del metabolismo de lípidos que conduce a hígado graso y finalmente a cirrosis. El hígado graso en obesidad se acompaña de alteraciones celulares en el hepatocito y el organelo más afectado es la mitocondria. La hiperlipidemia es el patrón común en los lípidos séricos, principalmente en la etapa temprana del daño hepático; otras anomalías son bajos niveles de albúmina, intolerancia a la glucosa acompañada de hiperinsulinemia.

2.0 Análisis de Resultados

Patogénesis

La hipótesis propuesta para la explicación de los mecanismos involucrados en el desarrollo, no solamente de hígado graso, sino de todo el marco de la enfermedad, se resume en una manera muy concisa a partir de los resultados obtenidos por varios investigadores. No obstante, no siempre coinciden en los factores importantes que producen la enfermedad.

2.1 Patogénesis del hígado graso en Kwashiorkor

Aunque después de 50 años, la patogénesis de Kwashiorkor es aun motivo de debates, la hipótesis que ha surgido para explicar todo el rango de signos y síntomas y específicamente de hígado graso se puede describir de la siguiente manera: a) Una dieta baja en proteínas como la causa del hígado graso en Kwashiorkor. Esta hipótesis supone que la deficiencia de aminoácidos produce una falla en la secreción de proteínas por el hígado, afectando principalmente a la albúmina y a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (35).

El razonamiento se ha basado en varias evidencias.

Primero, la prevalencia de Kwashiorkor en áreas donde la comida básica es pobre en la calidad de sus proteínas o en el contenido de las mismas, como se reportó en un inicio por Williams (3, 35). Este hecho se apoya también en la observación de que la cinética de los triglicéridos plasmáticos se ve alterada por un bloqueo en la secreción de la fracción de lipoproteínas con una densidad menor a 1.063 y los cambios relevantes en la concentración de triglicéridos plasmáticos durante y después del tratamiento; además de que la albúmina se vio severamente afectada también. Un apoyo adicional a esta hipótesis viene de la reproducibilidad de hígado graso en modelos animales (7, 36) a los que se alimentó con una dieta baja en proteínas y en los que las características de la distribución periférica de la grasa en el hígado se asemejaron a las observadas en Kwashiorkor. Posteriormente el trabajo reportado por Seakins y cols (37) define la falla de la incorporación de aminoácidos en las proteínas séricas de las ratas cuando se alimentaron con una dieta baja en proteínas. Quartey-Papafio (38) demostró que la tasa fraccional hepática de síntesis de proteínas se deprimía en ratas que se alimentaban con una dieta libre de proteínas (33). Más recientemente Lunn y Austin (39) manipulando la proteína y energía de la dieta demostraron que el exceso de energía por sí misma era tan importante como la baja ingestión de proteínas en la regulación de síntesis de albúmina por el hígado.

b) Gopalan (4), después de su clásico estudio longitudinal en casi 300 niños, a los que siguió durante 3 años, registró los patrones dietarios de manera longitudinal y mostró que tanto el marasmo como el Kwashiorkor se desarrollaron bajo dietas similares deficientes de proteínas y calorías, así introdujo el concepto de que el Kwashiorkor es el resultado de desadaptación al estrés de una dieta baja en proteínas, mientras que el marasmo es el caso extremo de adaptación al mismo estrés. En el caso de Kwashiorkor, los mecanismos bioquímicos que por lo regular se invocan para proteger los tejidos esenciales como el hígado, páncreas e intestinos que es a expensas de tejidos menos esenciales como el músculo, han fallado. El autor argumenta que los factores que pueden desencadenar esta desadaptación se relacionan con la alimentación forzada o la administración de un exceso de calorías en la presencia de la deficiencia de proteínas, además de la exposición prolongada al estrés de este tipo de dietas (4).

El punto de vista de Gopalan fue apoyado por Whitehead y Alleyne (3), quienes explicaron que esta desadaptación en Kwashiorkor fue posible debido a los efectos inhibitorios de los carbohidratos en la dieta, sobre el proceso catabólico tisular, mediados por la insulina, mientras que el marasmo representa una adaptación efectiva vía cortisol.

c) La teoría de que la deficiencia de ácidos grasos esenciales podría ser un factor clave para disparar los signos de Kwashiorkor fue postulada por primera vez por Neismith (40). Después de analizar el contenido plasmático de ácidos grasos en niños nigerianos, encontró que las concentraciones de ácido linoleico y ácido araquidónico eran considerablemente bajas y esto se compensaba con una elevación en la proporción de ácidos eicosatrienoico, palmítico y oleico. La hipótesis de Neismith se soporta por observaciones previas. Harris (36) fue capaz de detectar hígado graso en ratones sometidos a dietas libres de grasas y Fukazawa (41) demostró en ratas que la deficiencia de ácidos grasos esenciales produce una alteración en el transporte de lípidos por el hígado e inclusive cambios estructurales de la mitocondria, como hinchamiento de la misma.

d) Golden (42) ha expuesto un nuevo enfoque sobre la patogénesis de Kwashiorkor, este autor propone que la enfermedad es el resultado de la generación de radicales libres que no son suprimidos y conducen a la peroxidación de lípidos. Él apoya esta tesis basándose en los hallazgos de una baja actividad de glutatión peroxidasa en eritrocitos y altas concentraciones de ferritina a pesar de bajos niveles circulantes de hierro y transferrina. Estas dos variables fueron altamente significativas para predecir la tasa de mortalidad en 163 niños con desnutrición proteico energética. Sin embargo, la concentración de glutatión fue una variable altamente confiable en predecir si los niños presentaban edema o no. Golden concluye que en Kwashiorkor, las reducciones conocidas de antioxidantes como vitamina E, los bajos niveles de glutatión reducido más una alta concentración de ferritina, la actividad de glutatión peroxidasa asociada con bajos niveles de glutatión reducido representan un alto riesgo para desarrollar ataques de radicales libres y daño peroxidativo. Su punto de vista respecto al hígado graso en Kwashiorkor se debe a la peroxidación de las membranas mitocondriales y el consecuente daño y acumulación de lípidos.

2.2 Patogénesis del hígado graso inducido por alcohol

Los mecanismos predominantes que llevan a la esteatosis e hiperlipidemia pueden representar no solamente la interacción inicial entre el etanol y el metabolismo de lípidos sino también los esfuerzos compensatorios para aliviar las consecuencias del metabolismo de lípidos alterados o reflejar la falla hepática durante la progresión del daño hepático por alcohol.

En primera instancia se debe considerar la importancia de describir el metabolismo del etanol ya que representa por sí mismo un agente nocivo.

La oxidación del etanol significa una carga metabólica para el hígado. Debido a que solamente en 2 al 10 % de la cantidad que se absorbe se elimina a través de los pulmones y los riñones, el resto se oxida por el hígado. La especificidad del hígado para oxidar etanol se agrava en la ausencia de una regulación de almacenamiento o de retroalimentación para ajustar su oxidación a las necesidades celulares. Esto llega a producir fuertes desbalances metabólicos en el hígado.

Hay dos principales vías para la oxidación del etanol que se han descrito; la primera es a través de la deshidrogenasa de alcohol en el citosol dando como resultado aceto aldehído y NAD reducido (NADH) que se acumula en el citosol. Se ha localizado una vía alterna en el retículo endoplásmico, esto requiere NADPH como cofactor, sin embargo, la actividad de esta vía microsómica es de menor magnitud que la primera y solamente se incrementa con el consumo crónico de alcohol. Se ha sugerido que la vía microsomal tiende a reducir los cambios en el estado redox generados por la deshidrogenasa alcohólica en el citosol.

El acetaldehído es el principal producto de oxidación del etanol, la oxidación de este sustrato se lleva a cabo vía la enzima deshidrogenasa aldehído que se localiza predominantemente en la mitocondria. En condiciones normales la tasa de oxidación tanto del etanol como del acetaldehído son similares, pero después del consumo prolongado de etanol, la tasa de oxidación del etanol sobrepasa a la de acetaldehído dando como resultado un incremento de los niveles de acetaldehído en el citosol. Como el etanol, el acetaldehído es capaz de generar NADH durante su oxidación, deteriorando aún más el estado redox.

El principal mecanismo de acumulación de ácidos grasos en el hígado se considera que es debido a la reducción de la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria (35). Esto se debe a la profunda participación del etanol en la alteración, tanto funcional como estructural, de

estos organelos. La explicación expuesta por Baraona y Lieber (12) sigue una serie de pasos que ocurren de manera consecutiva:

a) Con la acumulación de equivalentes reducidos en el citosol, la actividad del ciclo del ácido cítrico se encuentra deprimida, en parte por el enlentecimiento de las reacciones del ciclo que necesitan NAD y porque la cadena de transporte de electrones se utiliza para reducir equivalentes que se originan del etanol en lugar de fragmentos de dos carbonos derivados de los ácidos grasos a través del ciclo del ácido cítrico.

b) el incremento de la relación NAD/NADH en la mitocondria restringe la beta oxidación, promoviendo la acumulación de ácidos grasos de cadena larga de la acil CoA. Además de estos cambios funcionales, el abuso crónico de alcohol resulta en alteraciones estructurales de la mitocondria. Estos cambios se asocian con un aumento de la fragilidad, permeabilidad y reducción en el contenido de fosfolípidos y en la composición alterada de ácidos grasos. Otras alteraciones funcionales que se han descrito en la mitocondria son reducción en el contenido de citocromo a y b y en la actividad de la deshidrogenasa succínica. Como consecuencia, la capacidad respiratoria del organelo está deprimida, incluyendo la oxidación de fragmentos de dos carbonos de los ácidos grasos.

Finalmente, debido a las alteraciones en la membrana de la mitocondria, se desarrollan efectos deletéreos del acetaldehído, ya que hay un aumento en la sensibilidad de la membrana.

Otros mecanismos involucrados en la acumulación de ácidos grasos son el aumento en el aporte de lípidos, provenientes del intestino delgado, los cuáles son dependientes del contenido de grasa en la dieta y probablemente el aumento en la captación de ácidos grasos por el hígado se estimula por efecto del etanol sobre la circulación esplácnica y el flujo linfático mesentérico. La movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo es una respuesta dosis dependiente, pero, en el caso de largas dosis de etanol el incremento de ácidos grasos libres en plasma ocurre por efecto de las catecolaminas.

Otro factor presente es el incremento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado, aunque la conversión de etanol a ácidos grasos parece ser limitado, la incorporación de acetato y piruvato en el hígado aumenta en la presencia de etanol.

Aunque los mecanismos propuestos por Baraona y Lieber (12) representan los actualmente aceptados, se presentan las conclusiones publicadas por Di Luzio y Hartman (43), quienes después de una serie de experimentos este grupo pudo demostrar que:

a).- Después de una dosis oral de etanol, se demuestra que hay peroxidación de lípidos hepáticos, como lo indica la formación de malonilaldehído y la acumulación de triglicéridos en el hígado, tanto in vitro como in vivo.

b).- El uso de antioxidantes como el N-N'-difeníl-p-fenilenedielamina (DPPD) y una mezcla de hidroxitolueno, hidroxianisol butilado y propil galato (G-50^f) fueron capaces de inhibir significativamente la acumulación de triglicéridos después de una dosis aguda de etanol.

c).- La administración intraperitoneal del antioxidante DPPD evitó la acumulación de triglicéridos por ingestión crónica de etanol. Aunque este reporte estuvo en desacuerdo con grupos previos que al utilizar la ruta oral para la administración del antioxidante no evitaron el desarrollo de hígado graso.

La conclusión de estos autores fue que el etanol induce peroxidación de lípidos, que finalmente va a llevar a esteatosis hepática y el uso de antioxidantes puede prevenirla, además, ellos citan reportes previos en los que el etanol indujo hinchazón y fusión de las mitocondrias, así mismo la degeneración y disolución mitocondrial se inhibieron efectivamente en ratas tratadas con antioxidante.

2.3 Patogénesis del hígado graso durante la Nutrición Parenteral Total

Debido a que el hígado graso después de la Nutrición Parenteral Total es una entidad relativamente nueva, no se ha explorado a profundidad la patogénesis de la acumulación de lípidos. A la fecha se han desarrollado dos principales modelos experimentales, uno en ratas y el otro en humanos, pero las diferencias en el metabolismo de lípidos entre los dos modelos no han permitido un entendimiento claro del desarrollo de la esteatosis hepática. Principalmente se ha enfatizado que los requerimientos para agentes lipotrópicos como la colina son mayores en la rata por la actividad de la colina-oxidasa (20).

Kaminski (20) después de comparar los dos modelos concluyó que en la rata hay dos principales factores que son responsables del depósito de lípidos; primero observó que la tasa

de lipogénesis aumenta cuando se infunden mezclas de glucosa y aminoácidos sintéticos y segundo, la falla del transporte de lípidos fuera del hígado también se ve afectada, posiblemente por deficiencia de colina ya que se corrigió con la administración oral o intravenosa de colina.

La hipótesis de Kaminski y encontrada en reportes previos, fue recientemente confirmada por Hall y cols (44) quienes pudieron demostrar que tanto la glucosa sola como la mezcla de glucosa y lípidos pueden estimular la actividad de la acetil CoA carboxilasa, aunque la glucosa sola fue más importante para incrementar la actividad de la enzima. Además, confirmaron que la falla en la secreción de triglicéridos hepáticos estaba presente y altamente correlacionada con el contenido total de lípidos en el hígado, pero a pesar de una diferencia significativa en el análisis cuantitativo de apolipoproteínas plasmáticas, ninguno de los grupos tuvo una producción deficiente definitiva de apoproteína C.

Otro mecanismo involucrado en la acumulación de lípidos es la reducida secreción de lípidos a través de la bilis, pues el daño hepático se ha asociado con cambios colestásicos, sin embargo, las cantidades fraccionales de fosfolípidos y colesterol encontradas en los depósitos de grasa son menores que las cantidades de triglicéridos.

Algunos autores (36, 45) han propuesto que hay una deficiencia de ácidos grasos esenciales durante la progresión del hígado graso cuando se infunde glucosa como la única fuente primaria de energía; ellos demostraron que el hígado graso puede aparecer tan temprano como un día después de haber iniciado la infusión. Su conclusión fue que, bajo las condiciones experimentales en su laboratorio, el desarrollo de esteatosis hepática se debió a un aumento en la lipogénesis hepática y alteraciones en el transporte de lípidos desde el hígado, como consecuencia de una deficiencia de ácidos grasos esenciales.

El hígado graso provocado por la emulsión de lípidos, al compararse con glucosa ofrece un mecanismo completamente diferente para el trastorno del metabolismo de lípidos. Las principales características descansan en la respuesta hormonal; mientras que la glucosa induce hiperinsulinemia, que puede provocar un bloqueo de la lipólisis en el tejido adiposo, en el sistema lípido se presenta un incremento en la salida de ácidos grasos, la captación hepática de triglicéridos en plasma se aumenta por la infusión de glucosa y se asocia a un aumento en la actividad de lipasa hepática, mientras que la actividad específica de la

lipoproteína lipasa del tejido periférico se incrementa por el sistema lípido, sugiriendo que la grasa se encuentra ya disponible a los tejidos periféricos en éste último. Las emulsiones de lípidos proporcionan suficientes cantidades de fosfolípidos incluyendo colina y ácidos grasos esenciales, que de antemano eliminan una posible deficiencia de estos dos componentes, y finalmente la recuperación de las funciones normales del hígado y la depuración de triglicéridos por las emulsiones de lípidos después del hígado graso inducido por infusión de glucosa destaca diferentes mecanismos.

Los estudios en humanos para aclarar el mecanismo intrínseco de la esteatosis hepática por nutrición parenteral son pobres. Sin embargo, se identifica un factor relevante cuando se utiliza el sistema de glucosa. Hay una asociación importante entre la cantidad de calorías administradas y la formación de hígado graso; en una relación de 830 kcal/1 g N se incrementa la incidencia de hígado graso, pero también se relaciona al estado metabólico del paciente y a la presencia concomitante de infección.

En el caso de los lípidos, la velocidad de infusión es un factor clave para el depósito de grasas en el hígado. Velocidades altas se acompañan de mayor incidencia y gravedad de depósito de grasa. Por lo tanto el exceso de energía sobre los requerimientos juega un papel importante en el desarrollo de hígado graso.

2.4 Patogénesis del hígado graso en Obesidad.

Entre los cuatro trastornos nutricionales en los que se enfoca este reporte el hígado graso en la obesidad mórbida ha sido el más inconsistente para que se establezcan sus características precisas. En parte se debe a que hay una asociación común con otros trastornos, que por sí mismos pueden llevar a alteraciones del metabolismo de lípidos, como son diabetes o alcoholismo. Braillon y cols (46) en un estudio cruzado de pacientes obesos no seleccionados, no fueron capaces de discriminar entre obesidad sola y la influencia de diabetes, alcohol o drogas, como factores etiológicos de hígado graso; Andersen y cols (29) recolectaron datos de 41 estudios publicados entre 1951 y 1982 y concluyeron que la mayoría de las series reportadas carecían de un método apropiado en la selección de pacientes, identificación de factores etiológicos y el establecimiento de mecanismos patogénicos en el

desarrollo de hígado graso durante la obesidad mórbida, su propio estudio no llegó más allá de las mediciones de cambios histológicos y el perfil de pruebas de laboratorio de rutina; sin embargo, este y otros estudios (16, 29) sugieren un posible papel de la insulina en la patogénesis de hígado graso; esto se fundamenta en la asociación entre obesidad y trastornos relacionados con la insulina, pero estos autores agregan que hay otros factores involucrados en la progresión del síndrome. Black y cols (25) se refieren a la hiperinsulinemia como un regulador a largo plazo en obesidad; esta afirmación está en desacuerdo con la de Oehler (16) quien demostró que en un grupo de pacientes con hígados grasos inducidos por etanol en los que algunos de los sujetos eran obesos, el hiperinsulinismo no se relacionaba al sobrepeso y concluyeron que el hiperinsulinismo es una consecuencia de las alteraciones en los receptores de insulina en hígado durante la esteatosis, más que un mecanismo patogénico.

Patrones histopatológicos comunes en Trastornos nutricionales

Es de interés que el hígado graso representa una etapa temprana del daño hepático que puede progresar hasta la consecuencia final de cirrosis, aunque la incidencia y el tiempo de progresión pueden variar ampliamente entre las cuatro entidades, las anormalidades histopatológicas pueden manifestarse en todas. El riesgo de este supuesto es no discriminar otros factores además de los trastornos de lípidos como iniciadores de la progresión del daño hepático.

La insuficiencia cardíaca o la inmunosupresión son situaciones que se pueden asociar con Kwashiorkor o con alcoholismo o con pacientes sometidos a nutrición parenteral.

Además la obesidad se asocia comúnmente a otros trastornos como diabetes, donde la respuesta inmune también está deprimida y la posibilidad de infecciones intercurrentes no se puede descartar.

Hay dos estructuras intracelulares que comparten anormalidades en los cuatro trastornos estudiados. Estos son el retículo endoplásmico y la mitocondria. Su importancia fue evidente cuando se analizaron sus funciones en el metabolismo de lípidos.

La tabla 2a y 2b resumen los hallazgos en las biopsias de hígado durante el curso de las cuatro enfermedades.

Tabla 2a. Cambios histopatológicos del hígado graso en trastornos nutricionales

CONDICIÓN	RETICULO ENDOPLASMICO	MITOCONDRIA	DEPÓSITO DE GRASA
Kwashiorkor	Desaparece en animales de experimentación	Degeneración, distorsión de la ampliación, cavitación, desaparición. Disminuido en número	Periférica o difusa
Alcoholismo	Proliferación de las membranas lisas con acumulación de fosfolípidos y proteínas	Interrumpido, dando la apariencia de necrosis hialina. Filamentos de inclusión	Áreas central y periférica
Nutrición parenteral	Hipertrofia y confluencia contenida en el líquido acuoso de la proteína	Desconocido	Difusa o centrolobulillar
Obesidad	Desconocido	Alargado con para cristalino o inclusiones de filamentos. Desajuste en el cristalino	Difusa, centrolobulillar menos común

Tabla 2 b. Cambios histopatológicos del hígado graso en trastornos nutricionales

CONDICIÓN	INFILTRACIÓN INFLAMATORIA	COLESTASIS	NECROSIS FOCAL	FIBROSIS	CIRROSIS
Kwashiorkor	Si	Ocasional	Muy raro	Raro	Raro
Alcoholismo	Si	Si	Si	Si	Común
Nutrición parenteral	No común	Si	Si	Si	Ocasional
Obesidad	Si	Si	Si	Si	Ocasional

El retículo endoplásmico se ve más afectado durante la nutrición parenteral, aún en periodos de tiempo tan cortos como dos días, hay hipertrofia masiva, se inunda con un líquido proteináceo y pueden observarse bajas del almacenamiento de glucógeno.; destaca que hay una relación inversa entre el grado de colestasis y la esteatosis hepática. En la primera el retículo endoplásmico se afectó más y el glucógeno se agotó más, pero una vez suspendida la nutrición parenteral la esteatosis desapareció y se recuperaron las reservas de glucógeno y los cambios del retículo endoplásmico, aunque siguieron presentes, fueron menos severos (19).

Los cambios del retículo endoplásmico en Kwashiorkor no han sido bien establecidos, los datos más representativos fueron tomados de estudios realizados en macacos (3), en los cuales después de inducir un síndrome parecido a Kwashiorkor se observó que el retículo endoplásmico desaparecía.

Este organelo también se afecta después de una exposición prolongada al etanol, los principales cambios que se han reportado son la acumulación de fosfolípidos y proteínas que inducen la proliferación de membranas lisas. Se ha sugerido que estos hallazgos están relacionados con deficiencia en la secreción de proteínas expertas (12). Finalmente, en obesidad la única observación fue hecha por Kern (27) que reportó microsomas con características normales.

Como se describió previamente, las mitocondrias están claramente dañadas en el caso de Kwashiorkor y alcoholismo, pero en obesidad el crecimiento, el desarreglo de las crestas y

la aparición de inclusiones intramitocondriales sugieren que son manifestaciones estructurales de un trastorno metabólico o que la mitocondria puede estar en proceso de replicación. Estas inclusiones no se observan exclusivamente en obesidad, también se asocian a alcoholismo y a otras enfermedades hepáticas, pero su presencia, en la mayoría de los casos se relaciona con esteatosis del hígado.

En lo que respecta a los cambios estructurales durante la nutrición parenteral, los estudios existentes hasta la fecha no refieren anomalías de la mitocondria. Ya sea que no se buscaron o que no haya alteración es una pregunta que permanece abierta.

Patrones químicos comunes en hígado graso por trastornos nutricionales.

Desde las series de casos en las que se analizaron los lípidos en tejido hepático, se ha encontrado que la mayor fracción acumulada es a expensas de triglicéridos, tanto en estudios en animales como en humanos. Los incrementos en el contenido de lípidos variaron entre 3 y 54 veces, cuando se compararon con los controles y, aun cuando se utilizaron diferentes métodos para determinar esta fracción, la correlación significativa entre lípidos totales y triglicéridos acumulados en el hígado fue constante, pero cuando los grupos se fraccionaron por cada entidad, la mayor acumulación se observó en el grupo de nutrición parenteral, cuando los estudios se realizaron en condiciones controladas en ratas. (Ver Tabla 3)

Tabla 3.- Composición de ácidos grasos en tejido hepático normal y graso

Ácidos grasos	Meq de grasa/ mg N	Número de veces que incrementó en hígado graso
Miristato	< 1	53
Palmitato	325	8.28
Palmitoleato	15	31.2
Estearato	185	2.96
Oleato	333	7.4
Linoleato	178	1.3
Linolenato	<1	1.2
Araquidonato	112	1.2

En general, la fracción de fosfolípidos se afectó menos cuando se midió en tejido hepático durante la esteatosis hepática.

La mayoría de los estudios con nutrición parenteral no mostraron cambios en la concentración de esta fracción y solamente algunos de ellos mostraron un ligero decremento como porcentaje de los valores iniciales cuando se administraron carbohidratos. La infusión de lípidos produjo un efecto inverso, pero la elevación de fosfolípidos tisulares fue ligera.

En las series de Kwashiorkor, cuando se midieron intencionalmente los fosfolípidos se encontró que disminuían en niños al momento de su ingreso al hospital. Respecto a alcoholismo y obesidad las referencias son anecdóticas y se expresan como elevación en alcoholismo y normal en obesidad.

El colesterol permanece en un lugar intermedio entre los fosfolípidos y los triglicéridos mostrando incrementos menores a dos veces en el grupo alimentado parenteralmente, pero la acumulación es más marcada cuando se infunden los lípidos como fuente de energía. Se encontraron moderadamente elevadas en Kwashiorkor y en mayor grado en alcoholismo. No se reportaron cambios en obesidad.

Respecto a la acumulación de ácidos grasos específicos en el hígado las series son escasas y se realizaron en animales solo bajo condiciones experimentales muy controladas. Los dos estudios mostraron una elevación significativa de ácidos palmítico, palmitoleico y oleico en

el tejido hepático, a expensas de una reducción en la concentración total de ácidos linoleico, linolénico y sus derivados. (Ver Tabla 4).

Tabla 4.- Cambios en los ácidos grasos plasmáticos y hepáticos del hígado graso en trastornos nutricionales

ÁCIDOS GRASOS	NOMEN- CLATURA	KWASHIORKOR	ALCOHOLISMO	NUTRICION PARENTERAL		OBESIDAD
				Stein (Hígado) Personas	Keim (Hígado) Ratas	
Mirístico	(14:0)	bajo (n.s.)	-----	alto (s.)	alto (s.)	-----
Palmítico	(16:0)	alto (n.s.)	bajo (n.s.)	alto (s.)	alto (s.)	-----
Palmitoleico	(16:1)	alto (s.)	-----	alto (s.)	alto (s.)	-----
Esteárico	(18:0)	bajo (n.s.)	bajo (n.s.)	alto (s.)	bajo (s.)	-----
Oleico	(18:1)	alto (s.)	alto (s.)	alto (s.)	alto (s.)	-----
Linoleico	(18:2)	bajo (s.)	bajo (n.s.)	bajo (s.)	bajo (s.)	-----
Binoleico	(18:3)	bajo (s.)	-----	alto (s.)	bajo (s.)	-----
Eicosatetraenoico	(20:3)	bajo (s.)	-----	-----	alto (n.s.)	-----
Araquidónico	(20:4)	bajo (s.)	-----	alto (s.)	bajo (s.)	-----

Nota: Alto comparado con los controles (alto)
 Bajo comparado con los controles (bajo)
 Significativo (s.)
 No significativo (n.s.)

Otros hallazgos que merecen la atención son la acumulación de glucógeno y agua. A pesar de que existe controversia sobre el almacenamiento de glucógeno en Kwashiorkor, por lo menos un grupo reportó aumento del almacenamiento de glucógeno durante esta enfermedad. En obesidad la cantidad de glucógeno fue tal que llegaba a invadir los núcleos, Durante la nutrición parenteral se observó una relación entre almacenamiento de glucógeno, esteatosis y hepatotoxicidad, como se describió previamente.

El contenido de agua en el hígado se observó que se encuentra aumentado en Kwashiorkor y alcoholismo, pero no en la nutrición parenteral. No hay datos disponibles en obesidad. (Ver Tabla 5)

Tabla 5.- Hallazgos histoquímicos en el tejido hepático del hígado graso en trastornos nutricionales

CONDICIÓN	TRIGLICERIDOS	FOSFOLÍPIDOS	COLESTEROL	GLUCOGENO	CONTENIDO DE AGUA
Kwashiorkor	Muy alto	Bajo	Alto	Incrementado o normal	Incrementado
Alcoholismo	Muy alto	Alto	Como ésteres de colesterol	Desconocido	Incrementado
Nutrición parenteral					
Glucosa	Muy alto	Normal	Normal	Disminuidos cuando colestasis	Desconocido
Lípidos	Alto	Normal	Normal	Desconocido	Desconocido
Obesidad	Muy alto	Sin cambios	Sin cambios	Incrementado	Desconocido

Cambios plasmáticos durante el hígado graso en trastornos de la nutrición.

Las variaciones en las concentraciones de lípidos en plasma en el transcurso del hígado graso son más amplios que los reportados en el tejido hepático. Triglicéridos en plasma se encontraron normales o bajos en Kwashiorkor mientras que en obesidad y nutrición parenteral fueron persistentemente altos. La variación más amplia se encontró en alcoholismo en los que los triglicéridos pueden estar altos o bajos como resultado de varios factores que fueron descritos previamente.

Las concentraciones de colesterol para niños con Kwashiorkor varían de acuerdo a las series de casos, pero en promedio es de 65% por debajo de lo normal, con variaciones entre 48 y 81%. En los animales alimentados parenteralmente la concentración promedio fue de 72%, y en el caso de sujetos obesos los valores reportados fueron normales, cuando se compararon con los controles. En los estudios de consumo de etanol las variaciones fueron más acordes a las características de la investigación, el colesterol se encontró alto en hombres consumiendo bajas dosis de etanol y bajo cuando se consumían altas dosis, pero los estudios en ratas no mostraron el patrón de hiperlipemia que se encontró en humanos.

El comportamiento de los fosfolípidos en plasma en Kwashiorkor fue similar al que se observó en hígado, permanecieron más bajos que los controles en valores promedio de 71%, con una variación entre 67.5% y 76% con respecto al normal. En alcoholismo los valores tendieron a incrementarse junto con otras fracciones de lípidos. No hubo datos para obesidad ni nutrición parenteral.

Los niveles de ácidos grasos libres se encontraron elevados en alcoholismo, en obesidad y con el uso de emulsiones lípidas para nutrición parenteral, pero fueron normales en Kwashiorkor y bajos con el uso de glucosa parenteral como fuente de energía. Los reportes específicos de ácidos grasos en plasma de pacientes con Kwashiorkor presentaron un incremento significativo en los niveles de ácidos palmitoleico, y oleico, acompañados de niveles significativamente bajos de ácidos linoleico, linolénico, araquidónico y eicosatrienoico. Estos mismos ácidos medidos en sujetos con consumo de alcohol solamente el ácido oleico se encontró significativamente por arriba de los valores normales. No se encontraron datos de los niveles plasmáticos de ácidos grasos específicos en nutrición parenteral u obesidad. Ver Tabla 6 para referencia.

Tabla 6.- Anormalidades séricas del hígado graso en trastornos nutricionales

CONDICIÓN	ALBÚMINA	V.D.D.L.	TRIGLICÉRIDOS	COLESTEROL	FOSFOLÍPIDOS	ACIDOS GRASOS LIBRES	INSULINA	CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA
Kwashiorkor	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Normal	Bajo	Alterado
Alcoholismo	Bajo	Alto	Alto o bajo	Alto	Alto o normal	Alto o normal	Alto	Alterado
Nutrición parenteral								
Glucosa	Bajo	Bajo o Alto	Alto	Alto	-----	Bajo	Alto	Pb. Alterado
Lípidos	-----	Bajo o Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	-----
Obesidad	Bajo	Alto	Alto	Alto	-----	Alto	Alto	Alterado

Los niveles de insulina son variables entre las cuatro entidades aquí estudiadas. En Kwashiorkor y durante el manejo de infusiones de lípidos se han reportado bajos, pero en el resto son característicamente altos. Sin embargo, por lo menos en Kwashiorkor alcoholismo y obesidad se observó una curva de tolerancia a la glucosa alterada. En el caso de la nutrición parenteral no es concluyente ya que la administración de insulina estaba indicada cuando se observaba intolerancia a la glucosa además esos niveles altos de insulina se consideraron como respuestas normales.

Los cambios en proteínas plasmáticas se enfocaron principalmente en dos fracciones: lipoproteínas y albumina. En lo que a las lipoproteínas respecta la fracción más afectada es la que corresponde a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Se encontraron bajas en niños con Kwashiorkor y en animales alimentados parenteralmente con glucosa, pero estuvieron elevadas en alcoholismo y obesidad. En el caso de la albúmina los niveles se encontraron persistentemente bajos en las cuatro condiciones aquí estudiadas.

Similitudes dietéticas en los trastornos nutricionales que causan hígado graso

La dieta en Kwashiorkor se ha descrito característicamente como baja en contenido de proteínas y siguiendo las consideraciones de Waterlow hay un exceso de calorías comparadas con el contenido proteico. De manera similar, el alcoholismo se caracteriza por ingesta excesiva de alcohol que al final, aún con una dieta bien balanceada, la cantidad de calorías provenientes del alcohol derivan en una pobre relación proteína / energía. En el caso de la nutrición parenteral la generosidad en la prescripción de regímenes con exceso de calorías se asocia también a una baja relación proteína /energía y hay evidencias que apoyan esta misma alteración en la obesidad mórbida.

Como resultado de este análisis se ha encontrado que las similitudes más importantes entre los trastornos nutricionales que provocan hígado graso son:

- 1.- Hay evidencias histológicas que apoyan la teoría de que los organelos involucrados en el metabolismo de lípidos están dañados.

- 2.- Los cuatro trastornos nutricionales se relacionan con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos.
- 3.- En todos ellos, la principal fracción de lípidos depositada en el hígado, corresponde a triglicéridos.
- 4.- Los desbalances en la dieta son hallazgos comunes.
- 5.- La albúmina está afectada en los cuatro trastornos nutricionales aquí estudiados.
- 6.- La cuantificación de ácidos grasos en el tejido hepático muestra una deficiencia de ácidos grasos esenciales en línea con los índices convencionales. Ver Tabla 7a y 7b

Tabla 7a.- **Indicadores de la deficiencia de los ácidos grasos en el hígado graso**

ÍNDICE	KWASHIORKOR				
	Naismith (Plasma)		Stein (Hígado)		
	Control	Kwashiorkor	Control	Bajo en grasa ¹	Alto en grasas ¹
20:3 / 20:4	0.23	1.08	-----	-----	-----
16:1 / 16:0	0.08	0.12	0.04	0.18	0.17
18:1 / 18:0	2.39	3.47	1.08	1.56	4.54
18:1 / 18:2	0.89	1.56	1.87	5.78	10.25
20:4 / 18:2	0.31	0.17	0.62	1.90	0.57

1. Bajo en grasa y Alto en grasa corresponden al depósito medio y severo de grasa en el hígado

2. Los controles son los mismos que en los animales en el día 0

Tabla 7b.- **Indicadores de la deficiencia de los ácidos grasos en el hígado graso**

ÍNDICE	NUTRICIÓN PARENTERAL			
	Keim (Hígado)	Fosfolípidos	Total de Lípidos	
	Control ²	Hígado graso	Control ²	Hígado graso
20:3 / 20:4	0.03	0.63	0.009	0.57
16:1 / 16:0	0.04	0.29	0.02	0.39
18:1 / 18:0	0.31	0.74	0.66	8.02
18:1 / 18:2	0.38	7.6	0.59	43.12
20:4 / 18:2	0.85	2.40	1.06	2.62

1. Bajo en grasa y Alto en grasa corresponden al depósito medio y severo de grasa en el hígado
2. Los controles son los mismos que en los animales en el día 0

Discusión

1.- Consecuencias del daño al retículo endoplásmico y a la mitocondria

Retículo endoplásmico

Ya que se reconoce que el retículo endoplásmico es el principal sitio para la incorporación de aminoácidos y la síntesis de proteínas (47), cualquier daño estructural de este organelo va a resultar en una alteración en la secreción de proteínas.

El hígado graso en Kwashiorkor se encuentra estrechamente relacionado a la alteración en la secreción de proteínas, sugiriendo que existe una falla del retículo endoplásmico rugoso. No se ha establecido si esta falla es funcional o estructural pero su desaparición en animales experimentales sugiere que su afectación es estructural.

Debido a que el ensamble de lipoproteínas, principalmente las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de muy baja densidad (VLDL), se lleva a cabo en este sitio, la relación con la evidencia experimental sugiere que este organelo es muy sensible a cambios en la dieta; no solamente por los aminoácidos, sino por los ácidos grasos esenciales y el exceso de energía. Sin embargo, existen preguntas sin respuesta como porqué se afecta una clase de lipoproteínas más que otras.

Durante la hepatotoxicidad, los cambios observados por microscopía de luz y electrónica van desde la dilatación, pasando por la hinchazón y finalmente la degeneración hidrópica, desorganización y disrupción. Curiosamente, la hinchazón del retículo endoplásmico se ha

asociado con retención de agua por el hígado (47), tal y como sucede en Kwashiorkor y alcoholismo. Además de las cuatro entidades aquí estudiadas, Kwashiorkor y alcoholismo son las que se asocian con la generación de radicales libres, esta circunstancia se ha probado que daña el retículo endoplásmico, por lo menos en la toxicidad por tetracloruro de carbono, donde el mecanismo de daño ocurre a través de la peroxidación de los lípidos de las membranas por los radicales libres (48, 49).

Otro microsoma importante es el retículo endoplásmico liso por su participación en dos principales funciones: a) metabolismo de drogas y b) metabolismo de glucógeno. El daño que se produce en esta estructura puede conducir a alteraciones en las concentraciones intracelulares de glucógeno; esto es lo que sucede cuando la nutrición parenteral total se administra a niños y la carga de glucosa produce una reacción severa en el retículo endoplásmico liso, acompañándose de depleción de glucógeno intracelular y ausencia de esteatosis, lo que sugiere que mientras que el retículo endoplásmico rugoso se mantiene intacto, su contraparte lisa puede resultar severamente dañada.

En el caso de obesidad y Kwashiorkor, los hallazgos de aumento en la cantidad de glucógeno pueden traducirse en una sobreactividad del retículo endoplásmico liso.

En la actualidad no se conocen estudios sobre el metabolismo de drogas en las cuatro entidades como consecuencia de trastornos nutricionales, pero pareciera que las probabilidades de que haya una falla en su excreción son altas.

Mitocondrias

Por su papel en la oxidación de los ácidos grasos las mitocondrias se convierten en un factor clave en el desarrollo de hígado graso. Su daño, como se ha reportado en Kwashiorkor y alcoholismo fuertemente sugiere que la oxidación de ácidos grasos está alterada en estas dos condiciones; de hecho, en el caso de alcoholismo, los experimentos funcionales indican que este es el principal mecanismo en la producción de hígado graso. Aunque en la obesidad los cambios en las mitocondrias se han relacionado con sobreactividad de estos organelos en respuesta al insulto metabólico.

Estas evidencias sugieren que en Kwashiorkor y Alcoholismo, además de otros factores, si se presenta una falla en la oxidación de ácidos grasos se debe a una falla estructural de los organelos mientras que en obesidad es meramente funcional.

2.- Análisis de las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos

Fue importante encontrar que la curva de tolerancia está alterada en las cuatro condiciones, aunque esta situación no correlaciona con los niveles de insulina encontrados en suero en el transcurso de cada enfermedad (Ver Tabla III para referencia). Kwashiorkor se destaca del resto por sus bajos niveles de insulina plasmática; sin embargo, como se ha interpretado previamente, en Kwashiorkor la falla se debe a la incapacidad de la secreción de insulina por el páncreas. Además, hay otros factores sistémicos que pueden colaborar como los bajos niveles de potasio o la deficiencia de cromo. En esta consideración no se ha tomado en cuenta que la velocidad de degradación de insulina también puede estar alterada. Oehler y cols (16) han sugerido que un buen índice para evaluar la tasa de secreción de insulina es la relación péptido c / insulina, ya que se producen en cantidades equimolares por el páncreas, pero se degrada a través de diferentes vías. De acuerdo con estas observaciones, se esperarían menores índices en alcoholismo, obesidad y nutrición parenteral que en Kwashiorkor.

El otro punto digno de mencionarse se refiere a la intolerancia a la glucosa, ya que puede reflejar alteraciones en la integridad del receptor, produciendo en algunos casos hiperinsulinemia como resultado de resistencia a la insulina en el músculo por el aumento de producción de compuestos de 3 carbonos que se exportan al hígado para la formación de glucógeno y ácidos grasos. Esta sugerencia destaca que en Kwashiorkor puede haber un mecanismo similar por deficiencia de cromo.

Se puede concluir que la intolerancia a la glucosa se explica por diferentes mecanismos, pero que el estudio de los mismos no se ha agotado.

Empezando porque la síntesis de triglicéridos traduce la integridad de las vías para la formación de 1,2,diacil-sn-glicerol, el siguiente punto será el análisis del destino de los sustratos, ya que es común para la síntesis, ya sea de triglicéridos como de fosfolípidos nitrogenados. Si como han sugerido Van Golde y Van Derberg (50), la enzima fosfatido

fosfolipasa está actuando como el paso limitante en la formación de triglicéridos, catalizando la reacción ácido fosfatídico 1,2,diacil-sn-glicerol, el aumento en su actividad va a producir un exceso de los diglicéridos, este sustrato debe enfrentarse a la disponibilidad de colina y etanolamina para promover la síntesis de sus fosfolípidos específicos, los sustratos nitrogenados actúan a su vez como paso limitante por la cantidad disponible y la actividad de sus enzimas específicas. Por lo tanto, el incremento en la actividad de las enzimas que promueven la conversión de ácido fosfatídico a diglicérido terminará en un incremento en la síntesis de triglicéridos. Esto se ha demostrado en dietas ricas en carbohidratos o en regeneración hepática. Aunque este evento puede ser factible en los trastornos nutricionales, en los modelos experimentales probados hasta ahora, difieren del humano. Sin embargo, los resultados obtenidos con cargas de glucosa administradas parenteralmente se deben a una deficiencia ficticia de colina y etanolamina, previa a la carga de glucosa.

3.- Anormalidades similares en la dieta

Ya que los estudios observacionales no han podido concluir los mecanismos patogénicos no solo de hígado graso sino también de todo el entorno de la enfermedad o ha sido sujeta a mucha controversia, se ha vuelto necesaria la implementación de modelos experimentales.

La manipulación de la dieta ha sido el blanco de un gran número de investigaciones, tratando de reproducir la patogénesis del síndrome; modelos que reducen o incluso carecen de nutrientes específicos son comunes en la literatura, ya sea que tomen las proteínas o la grasa como las variables a estudiar. Por otro lado, el incremento de algunos de los nutrientes también ha sido modelo de experimentos.

Pero los supuestos hechos por diferentes investigadores en base a hipótesis que descansan en una sola variable no logran dar el panorama completo que ocurre en condiciones naturales.

Del análisis de los reportes recolectados no se puede concluir que la acumulación de lípidos es el resultado de la alteración de un único nutriente en la dieta, pero se sugiere que cada nutriente juega una función específica en la vía del metabolismo de lípidos. Aunque la magnitud de los efectos que se producen en cada paso pueden variar, reflejando el predominio de un proceso sobre otros,

4.- Significado de los bajos niveles de albumina

El significado de los bajos niveles de albúmina tiene dos principales consideraciones. Primero, puede reflejar la alteración de los sitios de producción como se describió previamente para otras proteínas secretoras, y segundo, las implicaciones de ácidos grasos libres del tejido adiposo a otros tejidos. (51).

Conclusión

Los ácidos grasos en el tejido hepático muestran una deficiencia de ácidos grasos esenciales, de acuerdo a los índices convencionales.

A pesar de que los datos respecto a ácidos grasos específicos depositados en el hígado y sus concentraciones en plasma son incompletas (Ver Tabla 4), la tendencia en la esteatosis hepática es acumular ácidos palmítico, palmitoleico y oleico, a expensas de disminuir las concentraciones de los ácidos grasos esenciales y sus derivados.

Las implicaciones de la deficiencia de los ácidos grasos esenciales en el desarrollo de Kwashiorkor se han mencionado previamente y su papel etiopatogénico también se ha reconocido en la nutrición parenteral pero no en el alcoholismo ni en la obesidad.

Tomando en cuenta el índice funcional propuesto por Holman que se expresa como la concentración tisulares de 20:3w9 / 20:4w6, estos sujetos están sin lugar a duda deficientes, Además otros índices funcionales propuestos por Reid (52), Rivers y Frankel (53) como indicadores del estatus de ácidos grasos esenciales, se encuentran marcadamente aumentados como se muestra en la Tabla 4, donde puede apreciarse que la actividad de la delta-6-desaturasa está alterada en la nutrición parenteral pero no en Kwashiorkor cuando se comparan con sus controles.

En el caso de la esteatosis hepática se ha creado una deficiencia ficticia de ácidos grasos esenciales cuando los índices para evaluar el estatus se toman del tejido hepático. Apoyado en el hecho de que el hígado es un órgano con alta capacidad lipogénica pero solamente limitado a la síntesis de ácidos grasos diferentes al linoleico o linolénico. Por lo tanto, cualquier estímulo en la lipogénesis va a producir un incremento en la relación entre los ácidos no esenciales / esenciales. Sin embargo, esta situación puede resolverse aportando

ácidos grasos esenciales desde dos fuentes: Exógenos o desde el tejido adiposo. Las fuentes exógenas pueden ser mínimas o estar ausentes en los casos de Kwashiorkor o nutrición parenteral respectivamente, y probablemente durante el consumo de etanol, pero es menos probable que esto ocurra en obesidad.

El tejido adiposo sería incapaz de cubrir los requerimientos de estos ácidos grasos mientras se lleva a cabo el proceso lipogénico, pero si podría abastecer al hígado durante el periodo post absortivo cuando ocurre la lipólisis, a menos que a) la lipólisis se inhiba por reguladores hormonales como la hiperinsulinemia, b) el periodo post absortivo sea muy corto como para aportar la suficiente cantidad de ácidos grasos esenciales desde el tejido adiposo, c) la reserva de ácidos grasos esenciales en el tejido adiposo se haya agotado o d) a pesar de que si son proporcionados, sigan una ruta diferente como a la oxidación o queden atrapados en el sistema peroxidativo.

Finalmente, se reconocen dos subgrupos en el síndrome de esteatosis hepática, el primero tiene un componente de hepatotoxicidad como la causa clara de daño al tejido hepático, lo que se evidencia histológicamente y se correlaciona con la acumulación de lípidos en el tejido hepático. El otro grupo se refiere a los desbalances nutricionales en la dieta, que aparentemente causan una alteración funcional del hepatocito que puede revertirse con tratamiento más fácilmente que en el primer grupo.

En este segundo grupo se pueden considerar Kwashiorkor, obesidad y la generación de hígado graso por el sistema de nutrición parenteral, aunque queda abierta la pregunta si en estos casos el hígado graso es meramente nutricional en su origen o tiene un componente de hepatotoxicidad.

Bibliografía

1. Andersen T, Christoffersen P, Gluud C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study. *International journal of obesity*. 1984;8(2):107-15.
2. Waterlow JC, Bras G, Depass E. Further observations on the liver, pancreas and kidney in malnourished infants and children. II. The gross composition of the liver. *Journal of tropical pediatrics* (London, England : 1955). 1957;2(4):189-98.
3. The Biochemistry and pathophysiology of severe protein energy malnutrition. In: ALLEYNE GAO, Hay RW, PICOU, D. I.; STANFIELD, J. P.; WHITEHEAD, R. G., editor. *Protein energy malnutrition*. First ed. London: Edward Arnold; 1977. p. 244.
4. Gopalan C. Kwashiorkor and marasmus. Evolution and distinguishing features. In: Robert Alexander McCance (Editor) EMW, editor. *Calorie Deficiencies and Protein Deficiencies* (Proceedings of a Colloquium held in Cambridge 1967). London: J. and A. Churchill.; 1968. p. 400.
5. Chatterjee KK, Mukherjee KL. Phospholipids of the liver in children suffering from protein-calorie undernutrition. *The British journal of nutrition*. 1968;22(2):145-51.
6. Macdonald I. Hepatic lipid of malnourished children. *Metabolism: clinical and experimental*. 1960;9:838-46.
7. Schwartz R, Dean RF. The serum lipids in Kwashiorkor. I. Neutral fat, phospholipids and cholesterol. *Journal of tropical pediatrics* (London, England : 1955). 1957;3(1):23-31.
8. Truswell AS, Hansen JD, Wittmann W, Wannenburg P, Roberts B, Watson CE. Serum lipoproteins and phospholipids in relation to fatty liver in Kwashiorkor. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1966;40(36):887.
9. TRUSWELL AS, HANSEN JDL, WATSON CE, WANNENBURG P. Relation of Serum Lipids and Lipoproteins to Fatty Liver in Kwashiorkor. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1969;22(5):568-76.
10. Flores H, Pak N, Maccioni A, Monckeberg F. Lipid transport in Kwashiorkor. *The British journal of nutrition*. 1970;24(4):1005-11.
11. Davidson S, Passmore R, Brock JF, Truswell AS. Alcohol. In: Davidson S, Passmore R, Brock JF, Truswell AS., editor. *Human Nutrition and Dietetics*. New York USA: Curchill Livingstone; 1979. p. 59-62.
12. Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *Journal of lipid research*. 1979;20(3):289-315.

13. BRODIE BB, BUTLER WM, HORNING MG, MAICKEL RP, MALING HM. Alcohol-Induced Triglyceride Deposition in Liver Through Derangement of Fat Transport. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1961;9(4):432-5.
14. Schapiro RH, Scheig RL, Drummey GD, Mendelson JH, Isselbacher KJ. Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man. *The New England journal of medicine*. 1965;272:610-5.
15. Iseri OA, Lieber CS, Gottlieb LS. The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion. *The American journal of pathology*. 1966;48(4):535-55.
16. Oehler G, Bleyl H, Matthes KJ. Hyperinsulinemia in hepatic steatosis. *International journal of obesity*. 1982;6 Suppl 1:137-44.
17. Rudman D, Williams PJ. Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition. *Nutrition reviews*. 1985;43(1):1-13.
18. Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1981;105(3):152-6.
19. Dahms BB, Halpin TC, Jr. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology*. 1981;81(1):136-44.
20. Kaminski DL, Adams A, Jellinek M. The effect of hyperalimentation on hepatic lipid content and lipogenic enzyme activity in rats and man. *Surgery*. 1980;88(1):93-100.
21. Adamkin DH, Gelke KN, Andrews BF. Fat emulsions and hypertriglyceridemia. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1984;8(5):563-7.
22. Stein TP, Buzby GP, Gertner MH, Hargrove WC, Leskiw MJ, Mullen JL. Effect of parenteral nutrition on protein synthesis and liver fat metabolism in man. *Am J Physiol*. 1980;239(4):G280-g7.
23. Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, Gertner MH, Hobbs CL, Rosato EF. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surgical forum*. 1979;30:80-2.
24. Jeejeebhoy KN, Anderson GH, Nakhoda AF, Greenberg GR, Sanderson I, Marliss EB. Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose. *J Clin Invest*. 1976;57(1):125-36.
25. Black D, James WPT, Besser GM, Brook CGD, Craddock D, Garrow JS. et al *Obesity*. London: Royal College of Physicians of London; 1983 January 1983. Contract No.: 1.
26. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1980;55(7):434-8.

27. Kern WH, Heger AH, Payne JH, DeWind LT. Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity. *Archives of pathology*. 1973;96(5):342-6.
28. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine*. 1962;41:249-76.
29. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *International journal of obesity*. 1984;8(2):97-106.
30. Zelman S. The liver in obesity. *AMA archives of internal medicine*. 1952;90(2):141-56.
31. Friedman HI, Chandler JG, Nemeth TJ. Hepatic intramitochondrial filaments in morbidly obese patients undergoing intestinal bypass. *Gastroenterology*. 1977;73(6):1353-61.
32. Holzbach RT, Wieland RG, Lieber CS, DeCarli LM, Koepke KR, Green SG. Hepatic lipid in morbid obesity. Assessment at and subsequent to jejunoileal bypass. *The New England journal of medicine*. 1974;290(6):296-9.
33. Nestel PJ. Apoprotein metabolism in human obesity. *International journal of obesity*. 1982;6 Suppl 1:105-9.
34. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *The American journal of medicine*. 1979;67(5):811-6.
35. Waterlow JC. Kwashiorkor revisited: the pathogenesis of oedema in Kwashiorkor and its significance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1984;78(4):436-41.
36. Holman RT. Relationship between polyunsaturated fatty acids and circulating cholesterol. In: HM S, editor. *Essential Fatty Acids*. London: Butterworths Scientific Publications,; 1958.
37. Seakins A, Waterlow JC. Effect of a low-protein diet on the incorporation of amino acids into rat serum lipoproteins. *The Biochemical journal*. 1972;129(3):793-5.
38. Quartey-Papafio P, Garlick PJ, Pain VM. Effect of dietary protein on liver protein synthesis [proceedings]. *Biochemical Society transactions*. 1980;8(3):357.
39. Lunn PG, Austin S. Dietary Manipulation of Plasma Albumin Concentration. *The Journal of Nutrition*. 1983;113(9):1791-802.
40. Naismith DJ. Kwashiorkor in western Nigeria: a study of traditional weaning foods, with particular reference to energy and linoleic acid. *British Journal of Nutrition*. 1973;30(3):567-76.
41. Fukazawa T, Privett OS, Takahashi Y. Effect of EFA deficiency on lipid transport from liver. *Lipids*. 1971;6(6):388-93.

42. Golden MHN. The consequences of protein deficiency in man and its relationship to the features of kwashiorkor. In: Blaxter K WJ, editor. *Nutritional Adaptation in Man*. London: John Libbey; 1985. p. 169-87.
43. Di Luzio NR, Hartman AD. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. *Fed Proc*. 1967;26(5):1436-42.
44. Hall RI, Grant JP, Ross LH, Coleman RA, Bozovic MG, Quarfordt SH. Pathogenesis of hepatic steatosis in the parenterally fed rat. *The Journal of Clinical Investigation*. 1984;74(5):1658-68.
45. Keim NL, Mares-Perlman JA. Development of Hepatic Steatosis and Essential Fatty Acid Deficiency in Rats with Hypercaloric, Fat-Free Parenteral Nutrition. *The Journal of Nutrition*. 1984;114(10):1807-15.
46. Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C. Liver in obesity. *Gut*. 1985;26(2):133-9.
47. Stenger RJ. Organelle pathology of the liver. The endoplasmic reticulum. *Gastroenterology*. 1970;58(4):554-74.
48. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *The Biochemical journal*. 1984;222(1):1-15.
49. Vladimirov YA, Olenev VI, Suslova TB, Cheremisina ZP. Lipid peroxidation in mitochondrial membrane. *Advances in lipid research*. 1980;17:173-249.
50. L. M. G. Van Golde, S. G. Van den Bergh. Liver. In: Snyder F, editor. *Lipid Metabolism in Mammals. Monographs in Lipid Research*. Springer US: Springer; 1977.
51. Spector AA. Fatty acid binding to plasma albumin. *Journal of lipid research*. 1975;16(3):165-79.
52. Reid ME, Bieri JG, Plack PA, Andrews EL. Nutritional Studies with the Guinea Pig: X. Determination of the Linoleic Acid Requirement. *The Journal of Nutrition*. 1964;82(4):401-8.
53. Rivers JP, Frankel TL. Essential fatty acid deficiency. *British Medical Bulletin*. 1981;37(1):59-64.