



ESTEATOSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA, UNA DESCRIPCIÓN BIOQUÍMICA PARTICULAR

Autores: José Francisco Cancino Mesa¹, Katerine Figueredo Medina², Giselle Lucila Vázquez Gutiérrez³

¹. Estudiante de medicina, Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba

². Especialista en Bioquímica, Departamento de Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba

³. Doctora en Medicina, Departamento de Ciencia e Innovación Tecnológica, Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba

e-mail: jcancinomesa@gmail.com

Resumen

Introducción: En Cuba Más del 45 % de la población mayor de 15 años consume bebidas alcohólicas, fundamentalmente entre 15 y 44 años de edad. La esteatosis hepática alcohólica se observa con mucha frecuencia en pacientes alcohólicos con malos hábitos alimentarios. **Objetivo:** Caracterizar desde el punto de vista bioquímico la patogenia de la esteatosis hepática alcohólica. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura disponible en formato digital y físico, Fueron consultadas las bases de datos Scielo-Cuba, BVS, Ebsco y PubMed, se revisó un total de 34 referencias, de las cuales fueron incluidas 17. **Desarrollo:** La principal alteración bioquímica de la esteatosis hepática alcohólica es el incremento en la formación de cofactores reducidos NADH. El ciclo de Krebs se deprime y se asocia a la inhibición de la glucólisis y gluconeogénesis para provocar hipoglucemia. La acidosis es producto del exceso de ácido láctico y la formación de cuerpos cetónicos. La b-oxidación de ácidos grasos se paraliza y el exceso de acetil CoA contribuye a la biosíntesis de ácidos grasos. **Conclusiones:** La esteatosis hepática alcohólica es el hallazgo inicial de daño hepático mediado por alcohol, esta se asocia frecuentemente a hipoglucemia y acidosis metabólica.



Introducción

Una de las sustancias estupefacientes más antiguas producidas por la humanidad es el etanol, ha permanecido hasta nuestros días gracias a su alto poder adictivo y su bajo costo de producción. Una vez adictos, las consecuencias repercuten en todas las esferas de la vida, con afectaciones económicas, rechazo social y profundos cambios en todos nuestros sistemas de órganos. Aunque dosis diarias bajas de alcohol disminuyen la mortalidad por enfermedad coronaria aguda, los efectos beneficiosos versus perjudiciales deben considerarse cuidadosamente ⁽¹⁾.

Los resultados de distintos estudios epidemiológicos indican que existe una clara relación entre el consumo de alcohol y lesión hepática. Se ha intentado establecer el consumo de riesgo, aunque es difícil ya que a parte de la cantidad, también interviene la duración, tipo de bebida y patrón de consumo. Se considera consumo de riesgo 60 g/día en varones y 40 g/día en mujeres ⁽²⁾.

En Cuba más del 45 % de la población mayor de 15 años consume bebidas alcohólicas, fundamentalmente en los rangos de edades comprendidos entre 15 y 44 años de edad; mientras la mayoría de los dependientes alcohólicos tienen edades que oscilan entre 25 y 42 años ⁽³⁾. Según el anuario estadístico, en nuestro país durante el 2018 la tasa de enfermos con cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado representó 15,7 x 100 000 habitantes ⁽⁴⁾.

El hígado constituye el principal sitio del metabolismo del etanol siendo además el órgano diana más susceptible a su toxicidad; esto es debido tanto a las altas concentraciones de alcohol presentes en sangre portal, así como a las consecuencias metabólicas de su degradación ⁽⁵⁾. La esteatosis hepática alcohólica es una enfermedad que se observa con mucha frecuencia en pacientes alcohólicos con malos hábitos alimentarios, y su principal causa es la desregulación del metabolismo lipídico con acúmulos grasos en el hepatocito.



Clínicamente puede cursar asintomática, aunque muchos pacientes refieren fatiga, coloración amarilla y sensación de plenitud o malestar abdominal en el cuadrante superior derecho del abdomen, sugestivos de cierto grado de hepatomegalia ⁽²⁾.

La poca presencia de publicaciones en idioma español referentes al tema, que describan al detalle los procesos bioquímicos degradativos del etanol llevados a cabo en el hígado y sus principales consecuencias, tanto metabólicas como clínicas motivó la presente revisión.

Objetivos

Caracterizar desde el punto de vista bioquímico la patogenia de la esteatosis hepática alcohólica, con la descripción detallada de la principal vía degradativa del etanol en el hígado y su relación con la acidosis láctica e hipoglucemia.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura disponible en formato digital y físico, escritas en español e inglés. Fueron consultadas las bases de datos nacionales presentes en la red de infomed: Scielo-Cuba, BVS, e internacionales: Ebsco y PubMed; así como los principales sistemas de indización, se revisó un total de 34 referencias, de las cuales fueron incluidas: 17. Los términos más empleados en la búsqueda fueron: enfermedad hepática alcohólica, *alcoholic fatty liver disease*, y hepatopatía alcohólica.

Desarrollo

Una botella de cerveza de 12 onzas (355 mL), un vaso de vino de 5 onzas (148 mL) y un trago de 1.5 onzas de licor al 40% (44 mL) contienen cada uno aproximadamente 14 g de etanol, conociendo esto es válido mencionar que el metabolismo del etanol en un adulto de 70 kg está limitado aproximadamente a 8 g/h (10 mL/h, 170 mmol/h) ⁽⁶⁾, por lo cual concentraciones superiores saturan la vía degradativa principal mediada por las enzimas alcohólico-deshidrogenasa y aldehído-deshidrogenasa, punto crucial de nuestra descripción.

Tres sistemas enzimáticos metabolizan el alcohol en acetaldehído mediante degradación oxidativa. El primero, conocido como el "sistema de alcohol-



deshidrogenasa" es la vía principal para el metabolismo del alcohol, se encuentra en el citosol, es activo incluso a bajas concentraciones de la droga. El segundo sistema, conocido como citocromo P450 2E1 (CYP2E1), se encuentra en los microsomas, es activo a altas concentraciones de alcohol y puede incrementar su funcionamiento de 10 a 20 veces en bebedores pesados. El tercer sistema, la catalasa, tiene una actividad mucho menor. Todos los sistemas generan acetaldehído, que aunque es de corta duración al descomponerse en acetato, contribuye a la toxicidad etílica ⁽⁷⁾.

Después de ingerir alcohol, este es absorbido rápidamente en su trayecto por el estómago e intestino delgado para llegar inicialmente al hígado⁽⁶⁾, donde se hará evidente el efecto del primer paso, mediado inicialmente por la enzima alcohólico deshidrogenasa, que en concentraciones que no saturan su funcionamiento transformará el alcohol en energía en forma de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y acetaldehído. El acetaldehído posteriormente es transformado por la acetaldehído deshidrogenasa en acetato y como subproducto se obtiene otro NADH, en cambio si las concentraciones de etanol saturan la capacidad metabólica de estas enzimas, se obtendrán en poco tiempo gran cantidad de NADH ⁽⁸⁾.

En esta situación se aumenta de manera robusta la proporción de NADH: nicotinamida adenina dinucleótido oxidado (NAD⁺) dentro de la célula ⁽⁹⁾, generando así un potencial redox invertido que trae consigo una inhibición alostérica parcial de la enzima piruvato deshidrogenasa (enzima reguladora del ciclo de Krebs), provocando un incremento del ácido pirúvico que activará la enzima lactato deshidrogenasa de la respiración anaerobia para transformar a este último en ácido láctico ⁽¹⁰⁾, en este paso se obtienen como subproductos cofactores oxidados NAD⁺ aún insuficientes para restablecer el balance redox, lo que intensifica el funcionamiento de esta vía accesoria.

El ciclo de Krebs se deprime por tres causas fundamentales: 1. Consumo de ácido pirúvico en la respiración anaerobia, 2. gradiente redox invertido con déficit de NAD⁺ (sustrato necesario en varias reacciones del ciclo) y 3. detención parcial de los procesos de glucólisis y gluconeogénesis.



El gradiente NADH/NAD⁺ invertido, afecta la reacción 3 del ciclo mediada por la isocitrato deshidrogenasa, la 4 por la deshidrogenasa-alfacetoglutámico y la 8 por la malato deshidrogenasa. En el caso de la tercera reacción, se añade además el hecho de ser catalizada por una de las enzimas reguladoras del proceso, esto asociado al NADH que se encuentra en exceso, trae consigo una regulación alostérica negativa que detiene parcialmente su funcionamiento ⁽¹¹⁾.

La disponibilidad de ácido oxalacético es un factor regulador del ciclo, la malato deshidrogenasa en situaciones donde hay exceso de NADH da lugar a un cambio del equilibrio, este proceso redirige los intermediarios del ciclo hacia malato al invertirse la reacción ⁽¹⁰⁻¹¹⁾, provocando así un déficit de ácido oxalacético que afecta aún más el proceso de obtención de energía.

EL exceso de acetato producto de la vía degradativa principal del etanol pasa a formar acetil-CoA, reacción catalizada por la acetil-CoA sintetasa. La acetil-CoA puede ser metabolizada a dióxido de carbono y agua, usada en la síntesis de ácidos grasos, o unirse a una segunda molécula de acetil CoA para formar acetoacetato que en un medio con una razón NADH/NAD elevada es reducido a betahidroxibutirato e incrementa la presencia de cuerpos cetónicos en sangre ⁽¹²⁾, esto asociado a la elevada presencia de ácido láctico explica en parte la acidosis frecuente de pacientes alcohólicos crónicos.

La reacción 6 de la glucólisis, producida por la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, que transforma el gliceraldehído-3-fosfato en ácido 1,3 bisfosfoglicérico, se ve afectada por el déficit de cofactores reducidos NAD. Posteriormente a la acumulación de gliceraldehído-3-fosfato se incrementa la actividad de la enzima triosa fosfato isomerasa para transformarlo en fosfato de dihidroxiacetona ⁽¹³⁾, que en reacciones siguientes mediadas por la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa es convertido en glicerol 3 fosfato, uno de los metabolitos activos en la biosíntesis de ácidos grasos.

La gluconeogénesis es inhibida parcialmente por el déficit de ácido pirúvico tras ser convertido en ácido láctico en el proceso de respiración anaerobia. El ácido



láctico requiere ser reconvertido a pirúvico para integrarse a la formación de nueva glucosa, esta reconversión es catalizada por la enzima láctico deshidrogenasa en sentido contrario y emplea cofactores reducidos NAD^+ , en déficit por el gradiente invertido NADH/NAD^+ ^(14,15), esto explica por qué no puede ser empleado el ácido láctico en la generación de nueva glucosa y en conjunto con la detención parcial de la glucólisis, la depresión del ciclo de Krebs y la conversión de pirúvico en ácido láctico, le dan respuesta a las frecuentes hipoglucemias en la clínica de pacientes alcohólicos crónicos con mala nutrición.

El etanol contribuye a la formación de gotas lipídicas que contienen triglicéridos y colesterol esterificado en el citosol de los hepatocitos, reduce la actividad de la quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), el receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) alfa y la sirtuina 1 (SIRT1), que detiene la beta oxidación de ácidos grasos, por otra parte aumenta la expresión y actividad de proteína de unión a elementos reguladores de esteroides-1c (SREBP-1c), acetil CoA carboxilasa (ACC) y PPAR gamma, incrementando la lipogénesis ^(16,17).

La gran disponibilidad de acetil CoA producto de la degradación del alcohol en la vía principal y el incremento en la expresión y actividad de la acetil CoA carboxilasa, contribuye ampliamente a la formación de malonil CoA, primer paso en la biosíntesis de ácidos grasos ⁽¹⁷⁾. El proceso de síntesis continúa hasta obtener ácidos grasos de 6 a 20 carbonos ^(10-11,13), que posteriormente serán activados por la acción de la acil CoA sintetasa y de conjunto con la elevada presencia de glicerol 3 fosfato (obtenido de la detención parcial de la glucólisis) contribuirán a la síntesis de mono-, di- y triacilglicéridos ⁽¹¹⁾ que se acumulan a nivel hepático, causa directa de la esteatosis hepática alcohólica.

Conclusiones

El conocimiento bioquímico de la principal vía degradativa del etanol a nivel hepático, constituye una herramienta esencial para explicar los profundos cambios en el metabolismo de los pacientes alcohólicos con años de evolución. La esteatosis hepática es el hallazgo inicial de daño hepático mediado por el alcohol, esta se asocia frecuentemente a hipoglucemia y acidosis metabólica.



Bibliografía

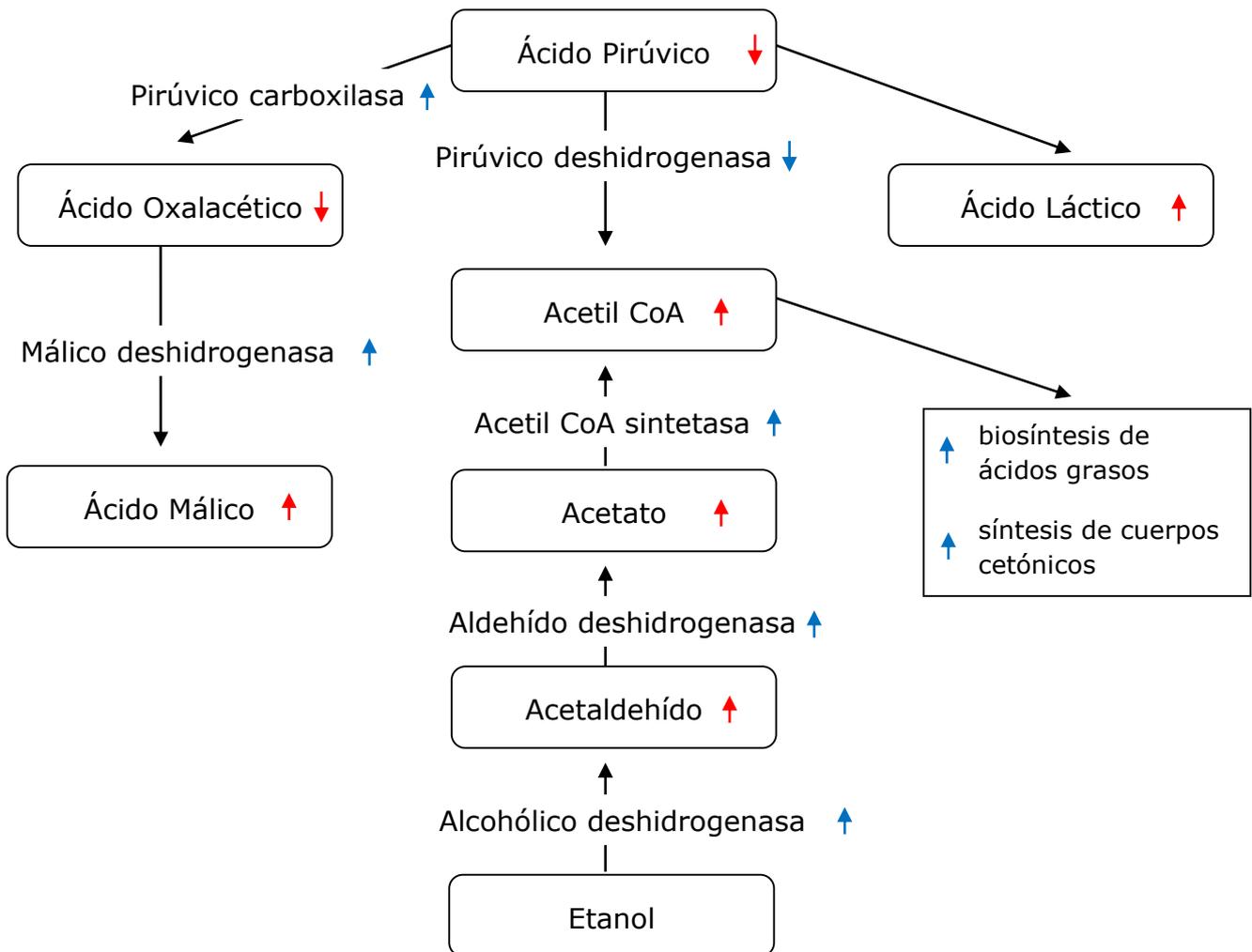
1. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* [revista en la Internet]. 2015 [citado 21 febrero 2020] 12: 576–587. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2015.91>
2. Rozman C, Cardellach-López F, Agustí A, Brugada J, Gomis R, Graus F, et al. *Farreras Rozman Medicina Interna*, 18va ed. España: Elsevier España, 2016.
3. Fariñas Acosta L. Hablemos del alcohol [Internet]. Cuba: Periódico Granma; Ene 2016 [citado 21 febrero 2020]. Disponible en: <http://www.granma.cu/todo-salud/2016-01-17/hablemos-del-alcohol-17-01-2016-21-01-31>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. *Anuario Estadístico de Salud 2018* [Internet]. abril 2019 [citado 3 abril 2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
5. Galicia-Moreno M; Gutiérrez-Reyes G. Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. *Revista de Gastroenterología de México* [revista en la Internet]. mayo 2014 [citado 10 febrero 2020] ; 79(2): 135-144. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090614000329>
6. L.-Brunton L, Hilal-Dandan R, C.-Knollmann B, editores. *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 13ra ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
7. Association of Physicians of India. *API Textbook of Medicine*. 11na ed. India: CBS Publishers & Distributors, 2019.
8. G-Katzung B, Weitz M, Boyle P. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14 ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill Education; 2018.
9. You M, E.-Arteel G. Effect of ethanol on lipid metabolism. *Journal of Hepatology* [revista en la Internet]. octubre 2018 [citado 12 marzo 2020] ; 60:237-248. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32521-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32521-2/fulltext)



10. W-Baynes J, H-Dominiczak M, et al. Bioquímica Médica. 5 ed. España: Elsevier España; 2019.
11. Cox-M. M, Nelson-L. D. Lehninger Principios de Bioquímica. 7ma ed. Barcelona: Ediciones Omega S.A., 2018.
12. Fernández López M.^a T., García Bargo M.^a D., Rivero Luis M.^a T., Álvarez Vázquez P., Sáenz Fernández C. A., Mato Mato J. A.. Cetoacidosis alcohólica y complicaciones neurológicas reversibles de la hipofosfatemia. Nutr. Hosp. [Internet]. junio 2012 [citado 25 abril 2020] ; 27(3): 936-939. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000300028&lng=es
13. B. Alberts. Biología Molecular de la Célula. 6ta ed. España: Ediciones Omega S.A., octubre 2016.
14. Vélez JL, Montalvo M, Velarde G. Fisiología, bioquímica y metabolismo del ácido láctico: revisión de la literatura. Rev Metro Ciencia [revista en la Internet]. junio 2017 [citado 18 marzo 2020]; 25(2): 27-31. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/986636/metro-junio-out-2017-1-25-29.pdf>
15. Sobarzo-Vysokolan Patricia María Beatriz, Ortiz Jorge Willian, Villalba Arnaldo. Acidosis láctica por intoxicación alcohólica. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. diciembre 2018 [citado 26 abril 2020] ; 10(2): 139-144. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742018000200139&lng=en
16. Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. KeAi Advancing Research Evolving Science [revista en la Internet]. noviembre 2018 [citado 23 marzo 2020]; 2018(2): 161-172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31214376>
17. Celli R, Zhang X, Pathology of Alcoholic Liver Disease. Journal of Clinical and Translational Hepatology [revista en la Internet]. junio 2014 [citado 27 marzo 2020]; 2014(2): 103-109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521259/>



Anexo I. Principales reacciones afectadas por la degradación del etanol.



Leyenda:

- ↑ Indica la actividad enzimática
- ↑ Indica la biodisponibilidad del sustrato