

Hígado graso, su frecuencia y relación con otras patologías

Por los Dres.:

JOSÉ E. FERNÁNDEZ BRITTO RODRÍGUEZ(8), OFELIA GOVEA ARIAS(9), RENE F. ACHON POLHAMUS(**), AL: OSCAR PF. REZ-OLTVA(10) Y AL: (a) BERTHA RODRÍGUEZ(***)

Se incluyen en este trabajo los aspectos estadísticos, clínicos y morfológicos correspondientes a la patología más frecuente del aparato digestivo y sus glándulas anexas (171 casos de hígado graso), encontrada en la revisión de 1040 autopsias del Hospital Militar "Carlos J. Finlay" de los años 1966 al 1968.

Se resaltan los caracteres microscópicos de distribución de la grasa en el lobulillo hepático, así como su relación con las más importantes alteraciones histosemiológicas concomitantes, siendo éstas en ocasiones causa y en otras consecuencias de esta afección. (Tabla No. 1).

Se refieren brevemente algunas teorías sobre la complicada patogénesis de esta entidad, así como nociones elementales de conceptos bioquímicos y de microscopía electrónica para poder precisar bien su patogenia.

Se plantean varios de los factores conocidos como causantes de hígado graso y se hace referencia a algunos resultados obtenidos en trabajos publicados realizados con animales de experimentación.

Se sugieren 6 variedades de distribución de la grasa dentro del lobulillo hepático: centrolobulillar, periportal, difusa masiva, difusa medio zonal, focal e intracelular a gotafina.

Igualmente se sugieren 5 términos para relacionarlos con la cantidad de grasa depositada en el órgano:

discreta (+) *moderada* (++) *marcada* (+++), *intensa* (++++), y *extrema* (+++++).

Se presentan varios cuadros estadísticos relacionando (1 cuadro) el hígado graso con:

1. Total, de necropsias estudiadas y sus porcentajes.
2. Cantidad de grasa y su distribución por sexo (1 cuadro).
3. Frecuencia de las variedades de distribución de la grasa en el lobulillo hepático y su relación con el sexo (1 cuadro).
4. Frecuencia de la grasa hepática por edades, señalando cada una de las

8 Jefe del Depto. de Anatomía Patológica del Hospital Militar Docente "Carlos J. Finlay", Ciudad Libertad, Marianao, Habana, Cuba. Instructor de la Escuela de Medicina de la Universidad de la Habana.

9 Residentes de Anatomía Patológica del Hospital Militar Docente, "Carlos J. Finlay", Ciudad Libertad, Marianao, Habana, Cuba.

10 Alumnos ayudantes del Dpto. de Anatomía Patológica del Hospital Militar Docente "Carlos J. Finlay", Ciudad Libertad, Marianao, Habana, Cuba.

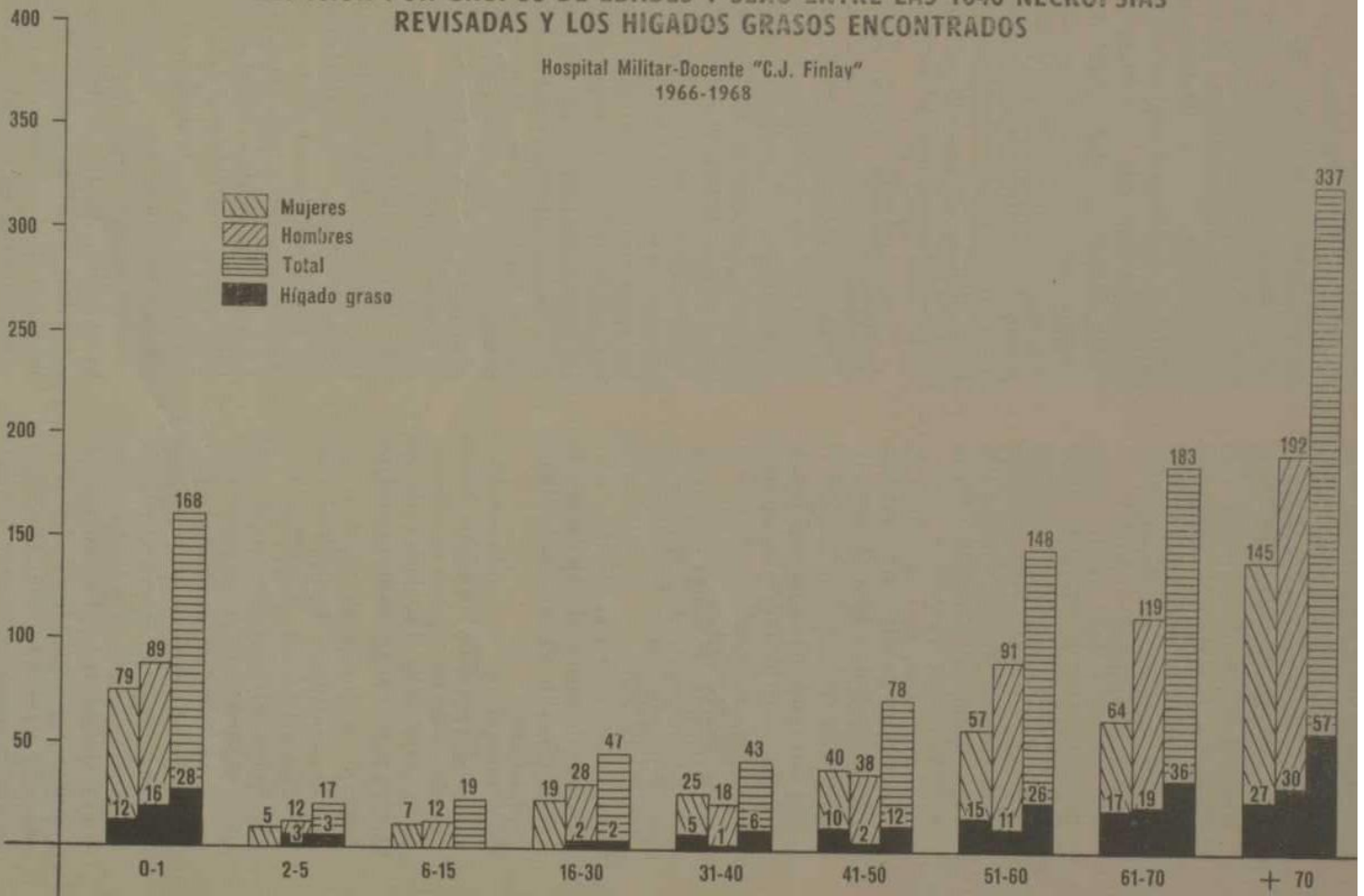
TABLA 1

Dist. Grasa	Focos Necrosis	Inf. Inflama- torio	Fibrosis	Estasis	Balona- miento Hepático	Núcleos Glucógeno	Pigmento biliares	Hiperpla- sia con- ductillos biliares	Células Kupffer	Regenera- ción Hepática	Total
Centrolo Bulillar	F - 8 M - 3	F - 8 M - 3	F - 8 M - 3	F - 8 M - 3	F - 3 M - 1	F - 6 M - 2	F - 6 M - 22	F - 5 M - 2	F - 5 M - 2	F - 5 M - 2	F - 6 M - 2
Periportal	F - 7 M - 9	F - 7 M - 9	F - 7 M - 9	F - 7 M - 9	F - 6 M - 5	F - 6 M - 6	F - 7 M - 8	F - 7 M - 8	F - 6 M - 8	F - 5 M - 8	F - 7 M - 9
Difusa Masiva	F - 12 M - 11	F - 12 M - 11	F - 12 M - 11	F - 12 M - 11	F - 4 M - 2	F - 8 M - 11	F - 10 M - 11	F - 12 M - 11	F - 12 M - 11	F - 11 M - 11	F - 12 M - 11
Difusa Medio Zonal	F - 30 M = 28	F - 30 M + 28	F - 30 M - 28	F - 25 M - 29	F - 14 M - 17	F - 26 M - 25	F - 29 M - 28	F - 28 M - 27	F - 27 M - 28	F - 27 M - 26	F - 30 M - 28
Focal	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9	F - 10 M - 9	F - 4 M - 4	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9	F - 11 M - 9
Intraacelular	F - 11 M - 18	F - 9 M - 18	F - 11 M - 17	F - 11 M - 19	F - 7 M - 11	F - 9 M - 19	F - 11 M - 20	F - 10 M - 19	F - 11 M - 19	F - 11 M - 18	F - 11 M - 18
Total.	F - 47 M - 77	F - 78 M - 75	F - 77 M - 77	F - 71 M - 79	F - 38 M - 40	F - 66 M - 72	F - 74 M - 78	F - 73 M - 76	F - 72 M - 97	F - 70 M - 69	

CUADRO No. 1

RELACION POR GRUPOS DE EDADES Y SEXO ENTRE LAS 1040 NECROPSIAS REVISADAS Y LOS HIGADOS GRASOS ENCONTRADOS

Hospital Militar-Docente "C.J. Finlay"
1966-1968



- variedades de distribución en el lobulillo (1 cuadro).
5. Relación existente entre las distintas variedades de distribución de la grasa en el lobulillo hepático y su asociación al aparato o sistema que correspondía la principal causa de muerte del paciente estudiada (6 cuadros estadísticos).
 6. Relación existente entre las distintas variedades de distribución de la grasa en el lobulillo y su asociación a distintas alteraciones estructurales, histosemiológicas hepáticas (1 cuadro) Tabla No. 1.
 7. Se estudian aparte varios aspectos clínico-estadísticos morfológicos relacionados con:
 - a) Necropsias de niños con hígado graso (32 de 171) para un 19% del total.
 - b) Necropsias de *cáncer* con hígado graso (37 de 171) para un 21.6% del total.
 8. Se presentan varias técnicas histológicas de tinción de lípidos, incluyendo una de *Fluorescencia* (Phosphine 3R)¹⁰

MATERIAL Y METODO

Para el estudio histológico de los hígados se usaron las siguientes coloraciones :

- a) Hematoxilina y Eosina.
- b) Sudán I.
- c) Sudán III.
- d) Oil Red.¹⁶
- e) Rojo Escarlata.
- f) Sudán Black.
- g) Phosphine 3R (Fluorescencia).¹⁰

Se revisaron todas las láminas correspondientes a los hígados grasos tomando los siguientes datos: H. Clínica, No. de Necropsia, edad, sexo, cantidad de grasa (de

+ a +++++), variedad de distribución de la grasa, focos de necrosis hepática, infiltrado inflamatorio, fibrosis, estasis, balonamiento de células hepáticas, núcleos de glucógeno, retención de pigmento biliar, hiperplasia de conductos biliares, hiperplasia de células de Kupffer, regeneración de células hepáticas, cada una de estas lesiones histosemiológicas hepáticas se clasifican de (+) a (+++++) también se recogieron en cada caso la patología principal causante de la muerte del paciente, alguna otra patología asociada y la importancia que tuvo el hígado graso en la morbi-mortalidad del paciente.

PATOGENESIS DEL HIGADO GRASO

Está perfectamente demostrado que la acumulación de lípidos en el citoplasma de las células hepáticas es la respuesta más común de este órgano ante cualquier lesión. Son múltiples los factores que se han descrito como responsables de producir hígado graso, tanto experimental como clínicamente. Esta patología la encontramos en nuestro trabajo con gran frecuencia asociada a los más diversos procesos patológicos y distribuida con mayor o menor frecuencia por todas las edades. Esto se demuestra en los cuadros estadísticos que ilustran este artículo.

Es también perfectamente conocido que la síntesis de los triglicéridos se realiza dentro de la célula hepática como producto de un complejo mecanismo enzimático de fusión entre los ácidos grasos allí aportados por la circulación y el glicerofosfato.¹

Tanto los triglicéridos como las proteínas y las lipoproteínas se sintetizan en unos organelos especiales del retículo endoplasmático de la célula hepática conocidos con el nombre de *fracción microsomal*,^{2*8} por enzimas aquí localizadas. El ritmo en que esta síntesis se

produce es directamente proporcional a la concentración de ambas sustancias.⁴

Se han descrito en el citoplasma de la célula hepática por observaciones hechas al microscopio electrónico, unos pequeños cuerpos *osmiofilicos*, rodeados por una membrana que se encuentra en continuidad con el retículo endoplasmático. Estos pequeños corpúsculos se han identificado como finas gotas de grasa (triglicéridos) a los que *Baglio* y *Fanber*,¹⁴ han denominado *liposomas*. Estos liposomas hoy se acepta que en número reducido son uno de los componentes normales de los hepatocitos¹⁴ y sugieren un camino por el cual los triglicéridos van al plasma.

En las fases tempranas de formación del hígado graso, se observa como aumentan considerablemente el número de *liposomas* de los hepatocitos (fase temprana del depósito de triglicéridos). A medida que el proceso avanza se depositan más y más gotas finas llenas de triglicéridos, estos coalescen, salen del retículo endoplasmático y se ven en este momento los lípidos en el hialoplasma, a estas gotas de grasa patológicas se les ha denominado *liposomas gigantes*.¹⁴

Tan pronto como los triglicéridos se sintetizan se liberan en la luz de las cisternas del retículo endoplasmático donde ellos se unen a cantidades variables de fosfolípidos, colesterol, ésteres del colesterol y proteínas, se conjugan como lipoproteínas y en esta forma se mueven dentro del retículo endoplasmático hasta que es segregado dentro del plasma. Este mecanismo se conoce con el nombre de *Emeiocitosis*. En condiciones normales el ritmo de secreción de triglicéridos en el plasma está determinado por el ritmo de su síntesis.⁶

Conocemos que los triglicéridos se forman en el hígado, dentro del hepatocito y son secretados al plasma al través de los espacios de *Disse*.¹⁴ Por lo tanto el hepatocito y sus

múltiples complejos enzimáticos y compartimientos celulares juegan el principal papel en la síntesis y secreción de los triglicéridos. Pues bien, el hígado graso no es más que el resultado patológico de un *disbalance* entre la síntesis y la utilización de los triglicéridos y se traduce por el depósito anormal de estos en el interior de la célula hepática.

Los distintos mecanismos patogénicos descritos para el hígado graso son:⁵

- 1) Aquellos casos en que la síntesis de los triglicéridos hepáticos es normal pero su secreción está bloqueada.
- 2) En los casos en que no hay daño en la secreción del triglicérido hepático, pero su síntesis está aumentada.
- 3) Cuando estos factores están presentes, una mayor síntesis y una menor secreción.
- 4) Cuando la síntesis de triglicéridos se efectúa en otros compartimientos celulares y no en el retículo endoplasmático donde ocurre normalmente.

I. *Síntesis normal y secreción bloqueada (triglicéridos).*

La mayor parte de los hígados grasos siguen este mecanismo de acción. Este es el que se produce en las lesiones hepáticas inducidas por el Tetracloruro de Carbono, Etionina, Fósforo, Puremicin y en la dieta que se le añade *ácido orático*?

El aumento de los triglicéridos hepáticos es precedida y se acompaña de la disminución de la concentración de los lípidos del plasma especialmente triglicéridos y lipoproteínas. Existe en estos casos un fallo del hígado para liberar triglicéridos en el plasma, al no producirse esto existe una caída en el nivel de lipoproteínas circulantes y todo esto conduce a un defecto en la síntesis o secreción de las lipoproteínas plasmáticas.

cas. Pero como también se sabe el hígado es el lugar de mayor síntesis (de la fracción proteica de las lipoproteínas plasmáticas.⁸ En estos casos, los agentes lesionantes antes mencionados producen hígado graso por interferencia en la síntesis de la fracción proteica inhibida por estos agentes.⁹

II. *Aumento en la síntesis hepática de triglicéridos.*

Si se produce un aumento en la síntesis de los triglicéridos hepáticos más alta del máximo utilizable por el hígado esto se traduce en un depósito de esta sustancia en el órgano. Si la síntesis de triglicéridos depende, como ya hemos visto, de la acción de complejos mecanismos enzimáticos que unen los ácidos grasos y al glicerofosfato se puede deducir de esto que aquellos factores que aumenten la concentración hepática de ácidos grasos disponibles para la síntesis de triglicéridos contribuirán a la instauración del hígado graso. También sabemos el papel importante desempeñado por el glicerofosfato en la regulación de la síntesis y depósito de triglicéridos en el tejido adiposo.¹¹ Pues bien bajo ciertas condiciones patológicas este mecanismo puede producirse en el hígado. Por otra parte, conocemos que la disminución de glucógeno hepático y la hipoglicemia producen experimentalmente hígado graso.¹² Igualmente el hígado graso es inducido por el etanol, en sus primeros estadios presenta un aumento en la concentración de glicerofosfato. Se ha sugerido por Lombard¹³ que el aumento de glicerofosfato sea capaz de producir un shunt de formación de triglicéridos.

III. *Cuando ambos factores están presentes, una mayor síntesis y una menor secreción.*

IV. *La síntesis de triglicéridos en otros compartimientos celulares y no en el retículo endoplasmático donde ocurre normalmente.*

El glicerofosfato es un componente normal del hialoplasma citoplasmático o compartimiento sobrenadante del hepatocito.¹³

Aquí se sintetiza y localiza. Se plantea que existe un *agente esteatogénico* que une las enzimas que necesita la síntesis de los triglicéridos en el hialoplasma para actuar sobre el glicerofosfato que existe allí normalmente y los ácidos grasos que lleguen a este compartimiento celular. También como acción de este agente esteatogénico se han reportado la repartición de las enzimas por los distintos compartimientos celulares. Sin embargo, los triglicéridos del compartimiento sobrenadante no son metabólicamente tan disponibles como los triglicéridos de los microsomas del retículo endoplasmático. Por lo tanto, la síntesis de triglicéridos en un compartimiento hepático que no sea el suyo tiende a acumularse formando hígado graso.

DISCUSION Y RESULTADOS

Se consideró como una de los elementos más importantes del trabajo el poder clasificar, desde el punto de vista histológico, las distintas variedades de hígado graso según el patrón de distribución presentado por esta sustancia en relación al lobulillo hepático. Después estudiadas las láminas de los casos (171 en total) se encontró que en la gran mayoría de los mismos la grasa se distribuía de una forma típica que hacía fácil su clasificación, pero en algunos casos esto no sucedía así y observamos que varias de las formas típicas que habíamos señalado se mezclaban.

Se sugiere clasificar las distintas variedades de hígado graso según la dis

tribución de ésta en el lobulillo hepático, en 6 formas típicas. Aquellos pocos casos de formas mixtas los clasificaremos en el tipo de distribución que predominaba la cantidad de grasa.

Formas típicas de distribución de la grasa en el lobulillo hepático.

- 1) Centrolobulillar.
- 2) Per iportal.
- 3) Difusa masiva.
- 4) Difusa medio zonal.
- 5) Focal.
- 6) Intracelular a gota fina.

Estas formas se explican por sí solas, la centrolobulillar y periportal, la difusa masiva iría siempre acompañada de gran cantidad de grasa y tomaría prácticamente todo el lobulillo hepático.

La forma difusa medio zonal afecta el área del lobulillo comprendido entre la vena centrolobulillar y el espacio porta y se dice difusa porque toma múltiples lobulillos pero siempre predominando en su área central. La focal la reservamos para aquellos casos en que encontramos verdaderos focos o acúmulos de gotas gruesas de grasa, sin una distribución característica dentro del lobulillo, siendo lo más importante el ser verdaderamente focal. La variedad intracelular a gota fina la usamos en aquellos casos donde pueden precisarse pequeñas foteletas de grasa (siempre demostrable por los colorantes específicos para ellas) en el interior del citoplasma, sin deformar grandemente la arquitectura celular (al microscopio de luz).

El 2do. hecho que se tuvo en consideración fue la intensidad del proceso y a ese efecto se decidió clasificarlo por medio de cruces, variando la escala desde (+) hasta (+++++) y para poder organizar la terminología, se

sugiere esta que fue la empleada por nosotros.

- + = Discreta.
- + + = Moderada.
- + + + = Marcada.
- + + + + = Intensa.
- + + + + + = Extrema.

El resultado fue el siguiente cuadro No. 2.

Siguiendo este mismo patrón se relacionó cada caso con las alteraciones histológicas que tenía el hígado estudiado, haciendo hincapié en las lesiones bistosemiológicas más frecuentes y más representativas de patología hepática. (Ver cuadro No. 3).

También se clasificó el hígado graso por edades y sexos en relación a la variedad según su distribución por el lobulillo encontrando una distribución similar en los distintos sexos y edades. Así observamos que el hígado graso es más frecuente en los recién nacidos y lactantes y en la vejez. Si contamos los mayores de 50 años (119 casos) hacen un 70% de la afección y si contamos los menores de 1 año son (28 casos) y hacen un 16% que juntos suman el 86% de la afección. (Ver cuadro No. 4).

Al relacionar la variedad de distribución de la grasa en el lobulillo con las principales causas de muertes por aparatos o sistemas nos encontramos con lo siguiente:

En la variedad centrolobulillar las patologías más frecuentes asociadas a esta entidad pertenecían al aparato digestivo y al sistema nervioso con un 27% cada uno de ellas. En la periportal con iguales porcentos (27%) a los aparatos digestivo y respiratorio. En la variedad difusa masiva correspondió al aparato respiratorio el 37.8%, al digestivo 27.5% y al nervioso 24%. Sin embargo en la variedad de distribución difusa mediozonal, hubo un predominio notable entre el sistema nervioso

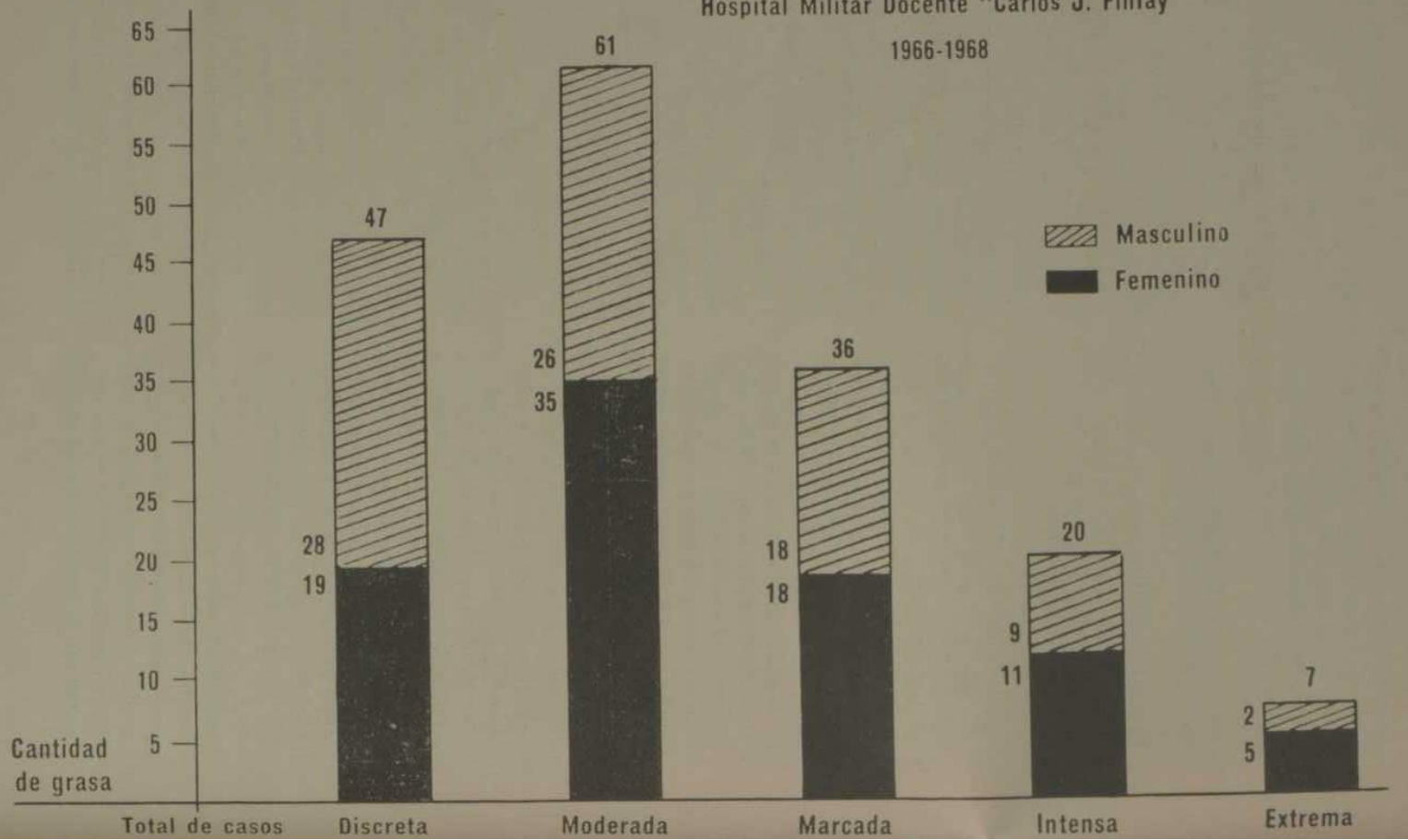
CUADRO No. 2

CANTIDAD DE GRASA Y SU DISTRIBUCION POR SEXO

Revisión de 1040 Necropsias

Hospital Militar Docente "Carlos J. Finlay"

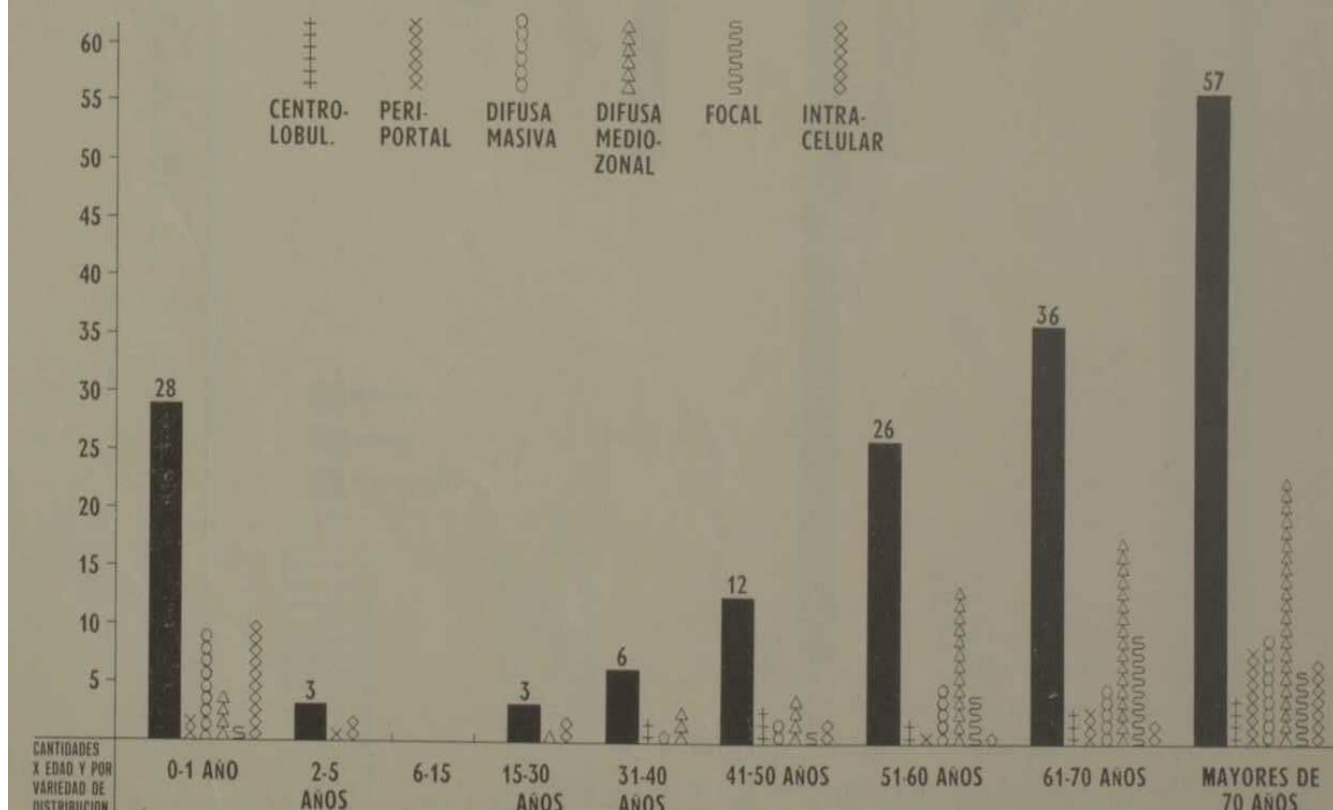
1966-1968



CUADRO No. 3

FRECUENCIA DE LA GRASA HEPATICA POR EDADES, SENALANDO CADA UNA DE LAS VARIEDADES DE DISTRIBUCION EN EL LOBULILLO.

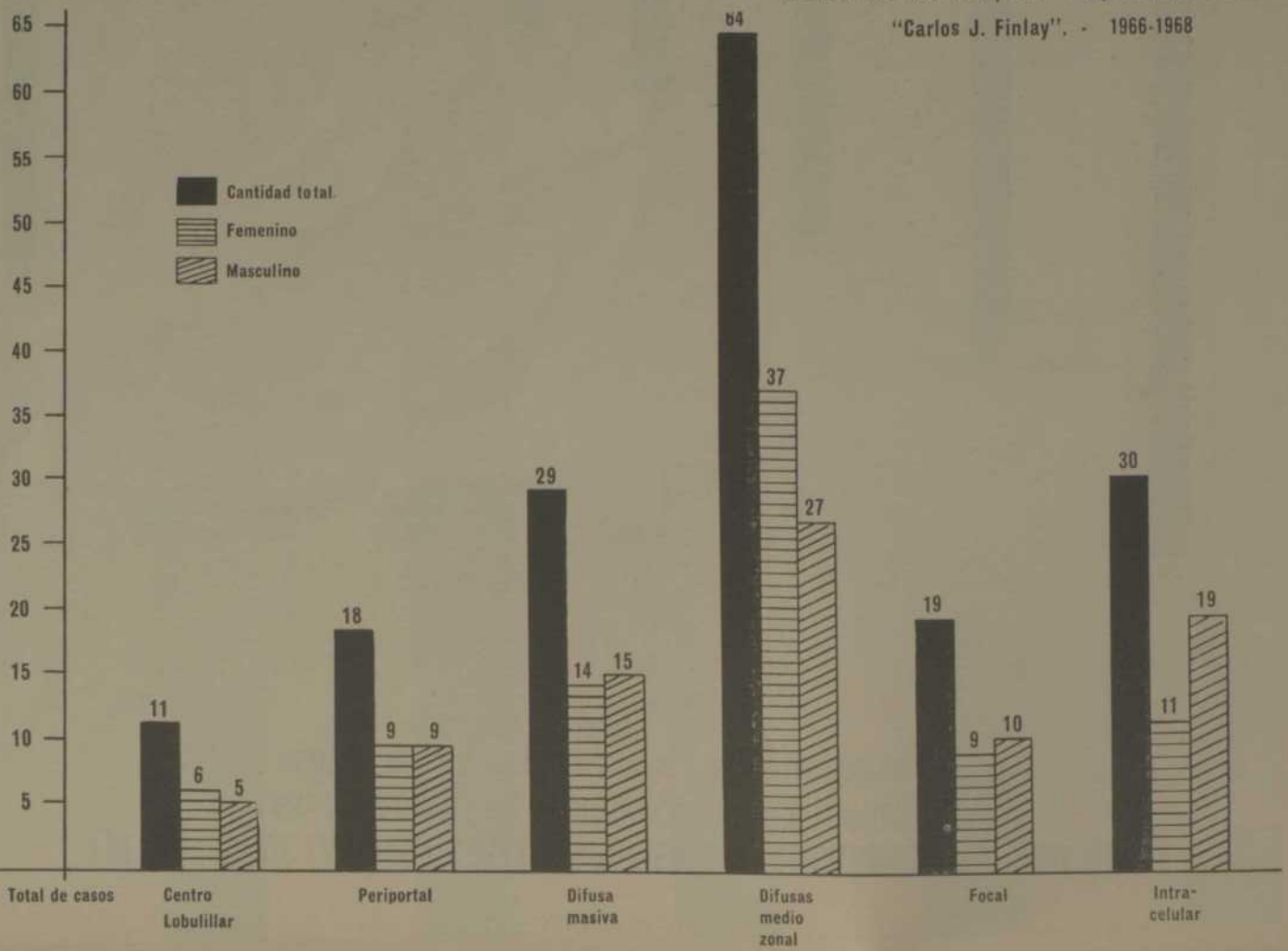
REVISION DE 1040 NECROPSIAS. HOSPITAL MILITAR-DOCENTE "CARLOS J. FINLAY". 1966-1968



CUADRO No. 4

FRECUENCIA DE LAS VARIEDADES DE DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA EN EL LOBULILLO HEPÁTICO Y SU RELACION CON EL SEXO

Revisión de 1040 necropsias.- Hospital Militar Docente "Carlos J. Finlay". - 1966-1968



CUADRO No. 5

PRINCIPALES PATOLOGIAS AGRUPADAS POR APARATOS Y ASOCIADAS
A HIGADO GRASO DE DISTRIBUCION CENTROLOBULILLAR

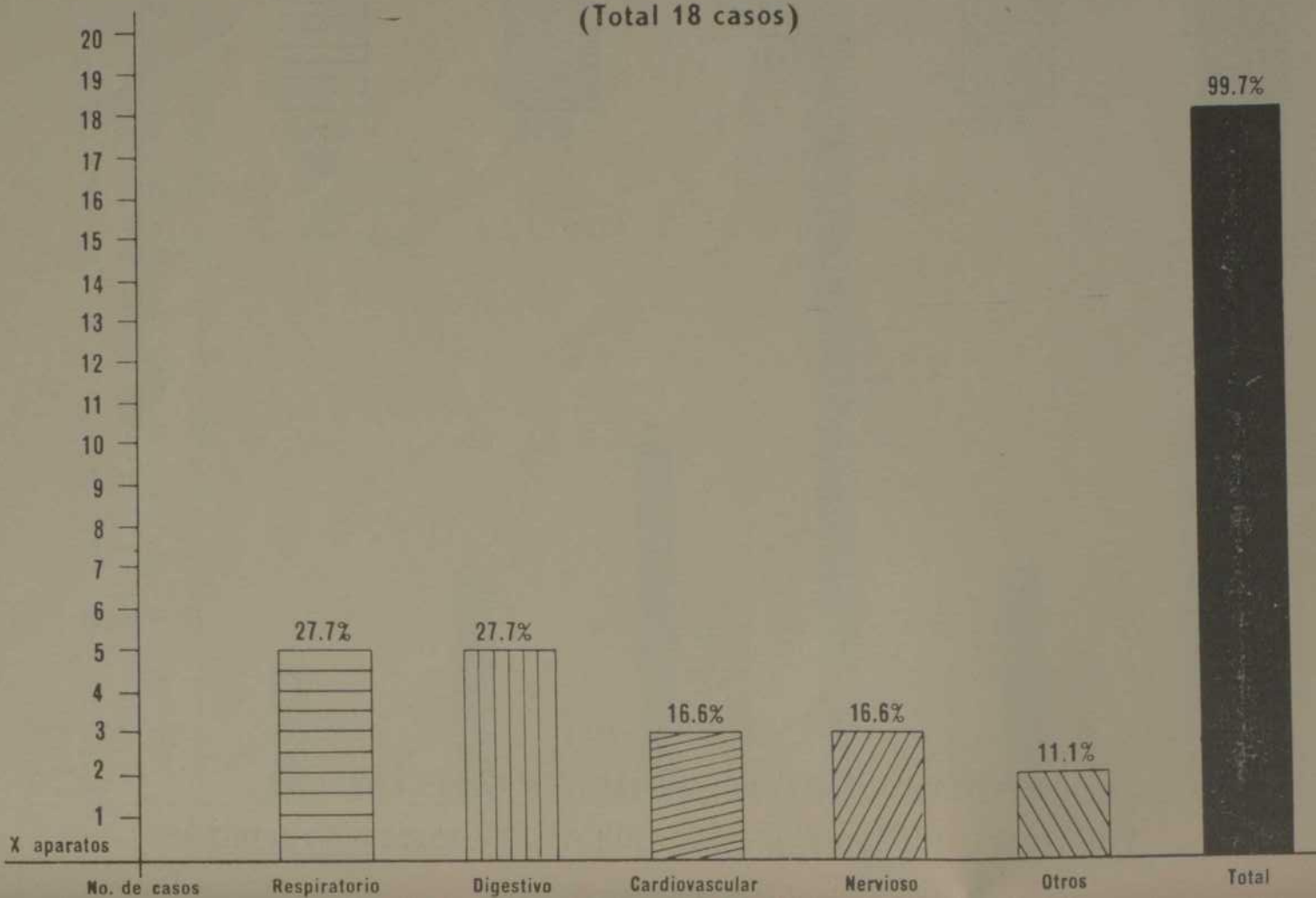
(Total 11 casos)



CUADRO No. 6

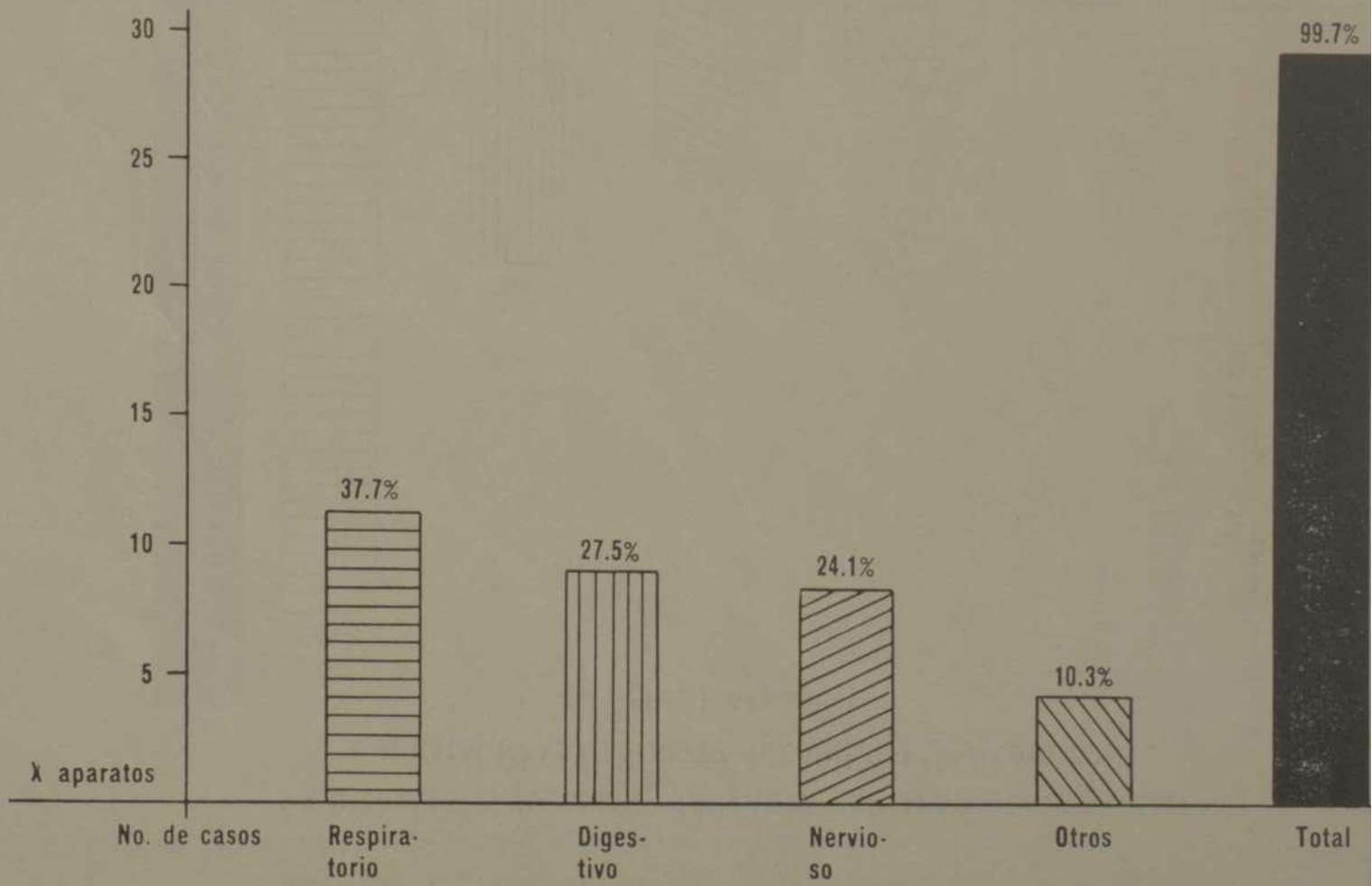
PRINCIPALES PATOLOGIAS AGRUPADAS POR APARATOS Y ASOCIADAS
A HIGADO GRASO DE DISTRIBUCION PERIportal:

(Total 18 casos)



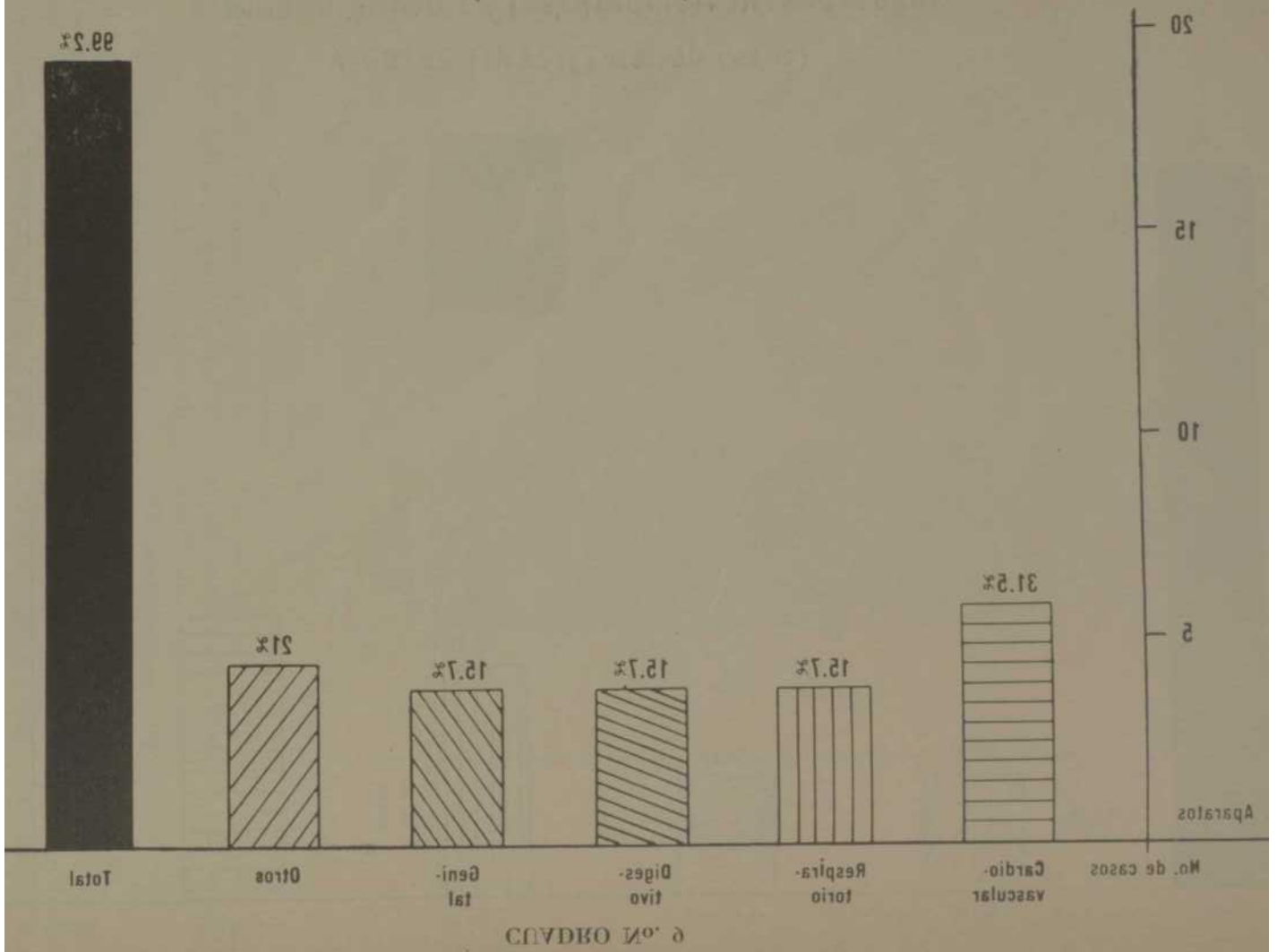
CUADRO No. 7

PRINCIPALES PATOLOGIAS AGRUPADAS POR APARATOS Y ASOCIADAS
A HIGADO GRASO DE DISTRIBUCION DIFUSA MASIVA
(Total 29 casos)



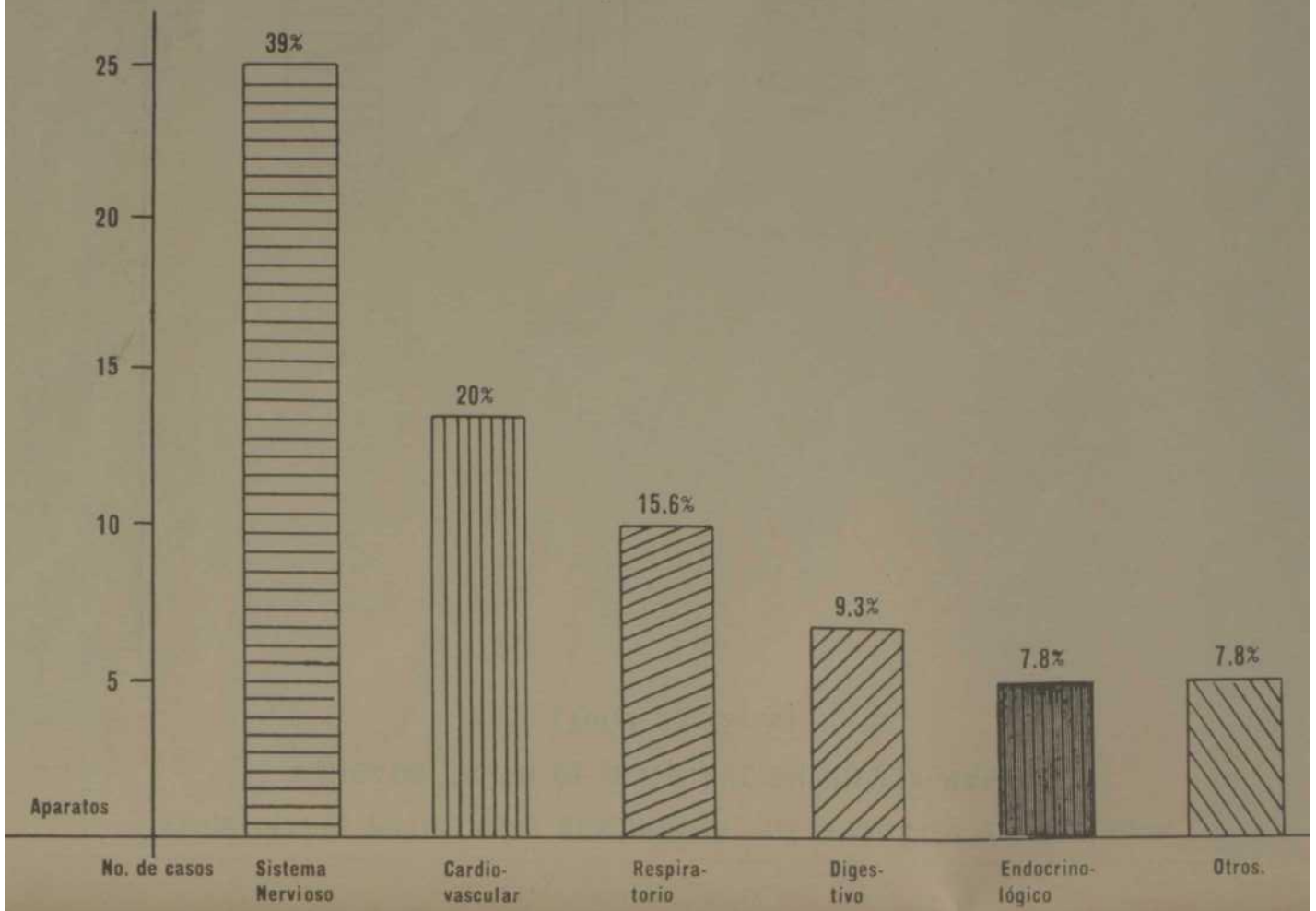
PRINCIPALES PATOLOGIAS AGRUPADAS POR APARATOS Y ASOCIADAS
 A HIGADO GRASO DE DISTRIBUCION FOCAL

(Total 19 casos)



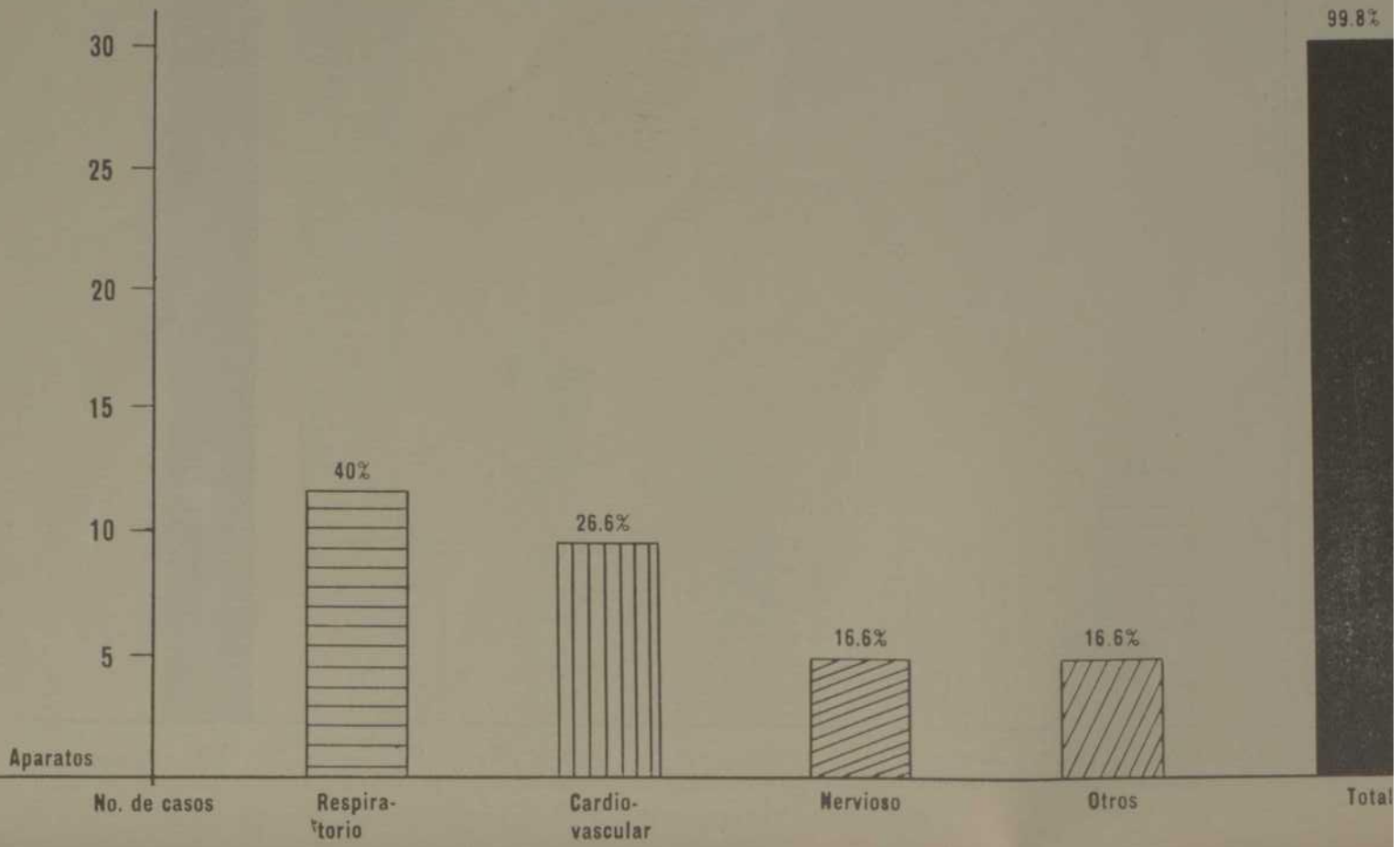
CUADRO No. 8

PRINCIPALES PATOLOGIAS AGRUPADAS POR APARATOS Y ASOCIADAS
A HIGADO GRASO DE DISTRIBUCION DIFUSA MEDIO-ZONAL:
(Total 64 casos)

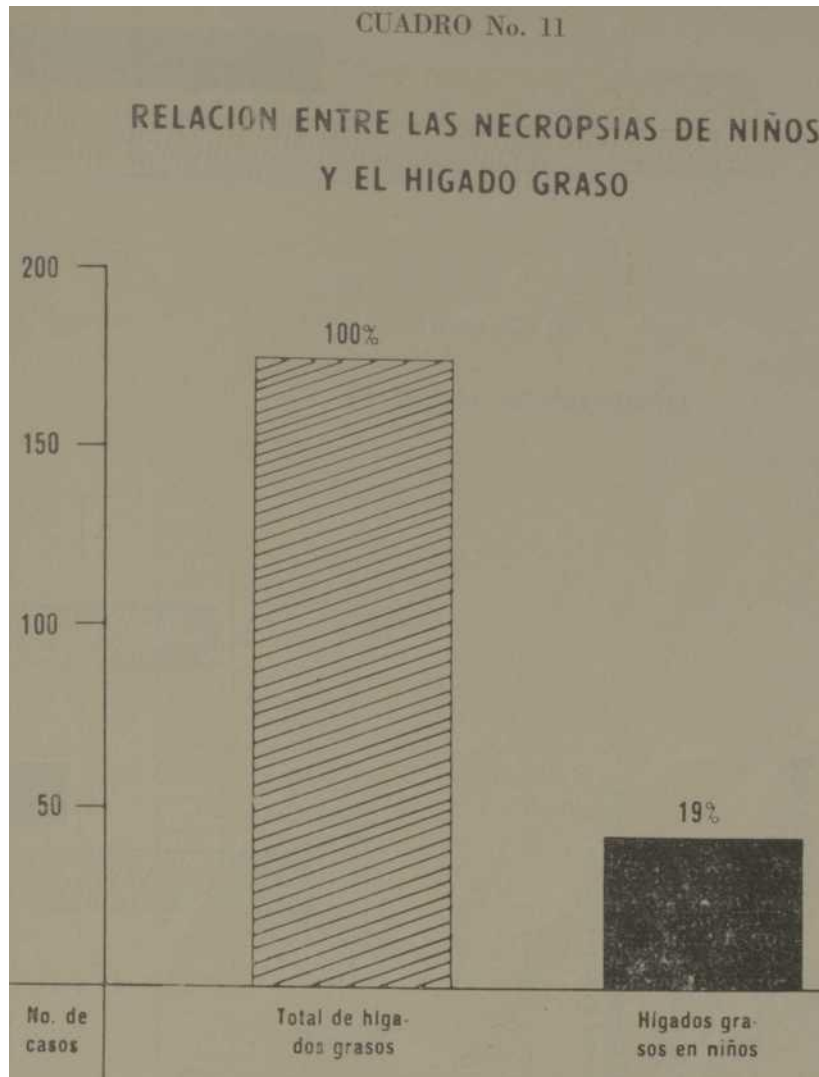


CUADRO No. 10

PRINCIPALES PATOLOGIAS AGRUPADAS POR APARATOS Y ASOCIADAS
A HIGADO GRASO DE DISTRIBUCION INTRACELULAR
A GOTAS FINAS (Total 30 casos)



CUADRO No. 11



con 39% y el cardiovascular con 20% que era el 2do. en frecuencia. En la focal el cardiovascular alcanzó 31.5% y en la intracelular es respiratorio 40%.

En las necropsias de niños con hígado graso, se encontró un total de 32 necropsias para un 19% del total (171), encontrando como patología más frecuente asociada en los niños con hígado graso la bronconeumonía para un 31.2% y la gastroenteritis para un 15.62, atendiendo a la variedad de distribución,

se encontró una mayor incidencia en la *intracelular a gota fina* 15 casos de un total de 32 (43.4%).

Los casos asociados a cáncer (37 en total) forman el 21.6% de todos los hígados grasos, se encontró un predominio en el carcinoma bronquial (40.5%) (15 casos), siguiéndole el adenocarcinoma digestivo y el de endometrio con el 10.8% cada uno de ellos. Según su distribución la variedad predominante fue la difusa medio zonal (19 casos).

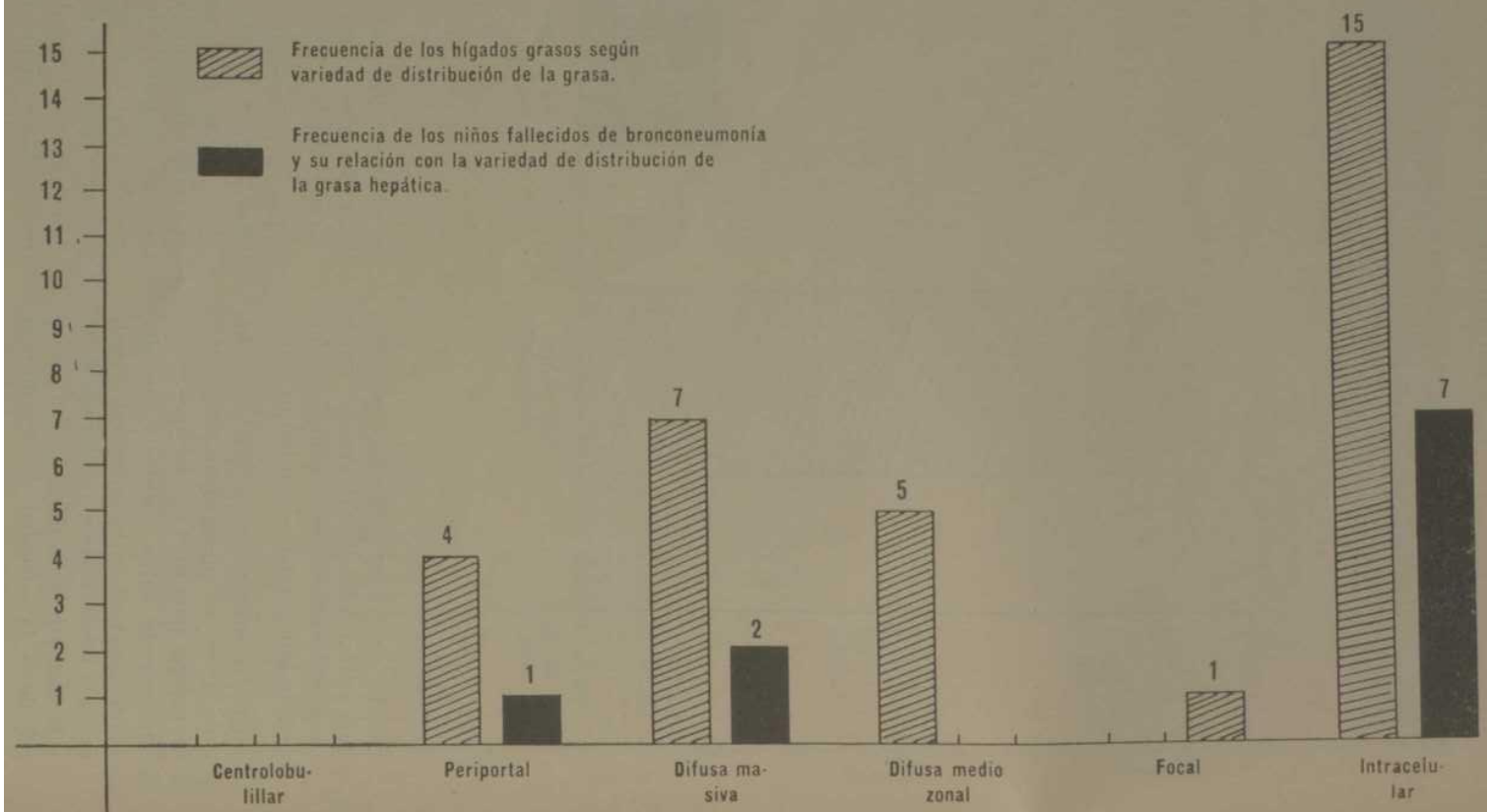
CUADRO No. 12

NECROPSIAS DE NIÑOS Y SU ASOCIACION CON EL HIGADO GRASO

Revisión de 1040 Necropsias del Hospital Militar Docente

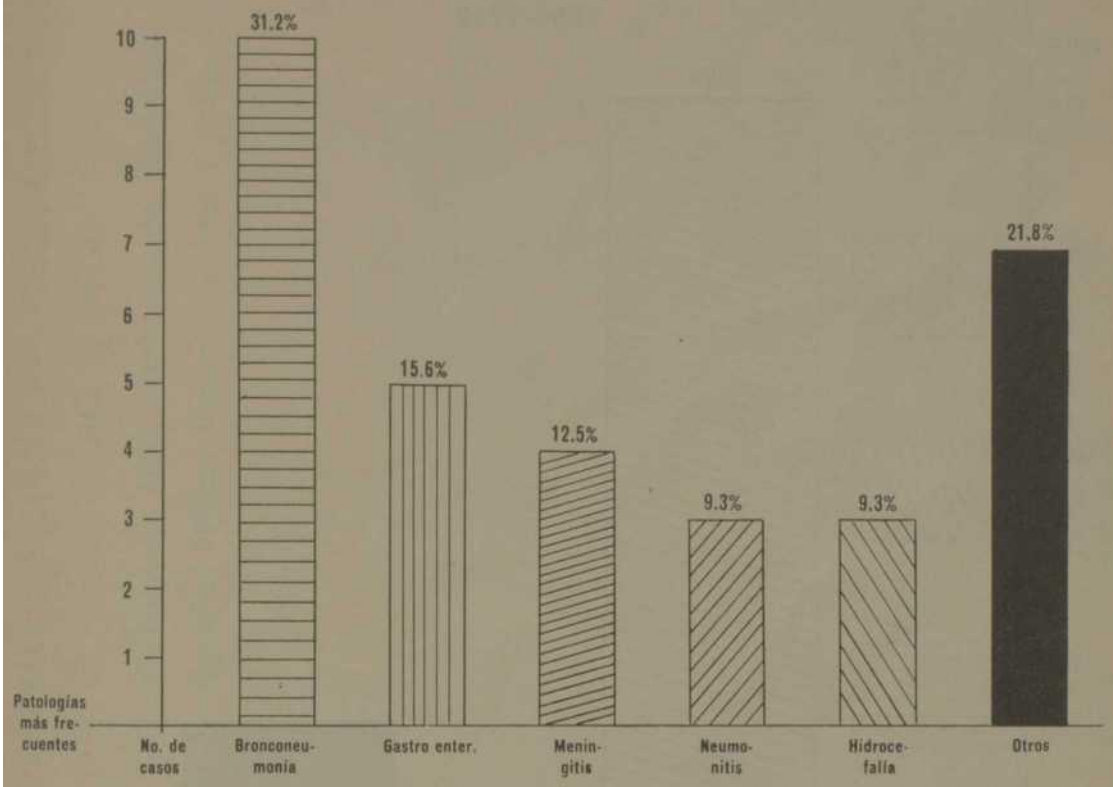
"Carlos J. Finlay"

1966-1968



CUADRO No. 13

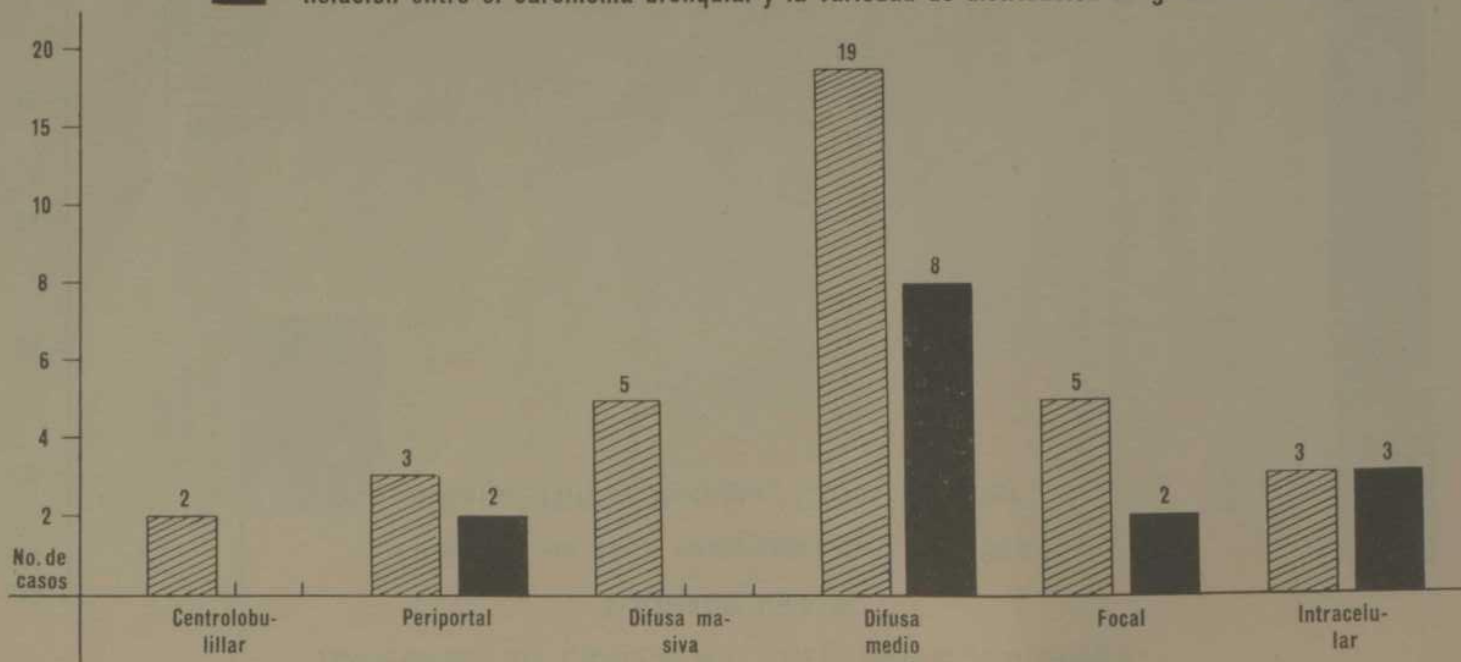
PATOLOGIAS MAS FRECUENTES



CUADRO No. 16

CANCER ASOCIADO A HIGADO GRASO EN LA REVISION DE
1040 NECROPSIAS DEL HOSPITAL MILITAR-DOCENTE
"CARLOS J. FINLAY"
1966-1968

▨ Relación entre el cancer y la variedad de distribución de grasa lobulillar
■ Relación entre el carcinoma bronquial y la variedad de distribución de grasa lobulillar



CONCLUSIONES

1. En nuestro medio el hígado graso es una patología que se presenta con una frecuencia de 16.44% (171 casos en 1040 necropsias revisadas).
2. La mayor incidencia correspondió a los extremos de la vida, en lactantes y ancianos. Entre menores de 1 año y mayores de 60 años suman el 70% de los casos.
3. Se sugiere una clasificación según la distribución de la grasa en el lobulillo hepático y una nomenclatura con representación cuantitativa para designarlo.
4. Sumados el cáncer (37 casos) y las patologías pediátricas (32 casos) constituyen el 40% del total de hígados grasos.

La mayor incidencia dentro del cáncer correspondió al carcinoma bronquial (15 casos) y en los niños a la bronconeumonía (10 casos).

CONCLUSIONS

1. In our médium the fatty liver is a pathology which is present with a frequency of 16.44% (171 cases in 1040 necropsies reviewed).
2. The highest incidence corresponded to both ends of life, infants and aged people. Between younger than one year and older than 60 years were 70% of cases.

3. A classification is suggested in accordance with the distribution of grease in the hepatic lobe and a terminology with quantitative representation to design it.
4. Cáncer (37 cases) and pediatric pathologies (32 cases) represent 40% of total fatty liver cases. Highest incidence in cáncer corresponded to bronchial carcinoma (15 cases) and bronchopneumony in children (10 cases).

CONCLUSIONS

1. Dans notre milieu le foie gras c'est une pathologie qui est présente avec une fréquence de 16.44% (171 cas dans 1040 necropsies revues).
2. La plus haute incidence correspondait aux extrêmes de la vie, les enfants et les vieux. Parmi les mineurs d'un an et les plus âgés de 60 ans, étaient le 70% des cas.
3. On suggère une classement selon la distribution de la graisse dans le lobule hépatique et une nomenclature avec représentation quantitative pour le désigner.
4. Le cáncer (37 cas) et les pathologies pédiatriques (32 cas), constituent le 40% du totale des foies gras. La plus haute incidence dans le cáncer correspondaient au carcinoma bronchiale (15 cas) et à la bronchopneumonie (10 cas) chez les enfants.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Kennedy, E. P.*: Biosynthesis of complex lipids. *Fed. Proc.* **20**: 934, 1961.
- Alfrey, V., et al.*: Synthesis of protein in the pancreas. *J. Gen. Physiol.* **37**: 157, 1953.
- 2.—*Wilgram, G. F. et al.*: Intracellular distribution of some enzymes catalysing reactions in the biosynthesis of complex lipids. *J. Biol. Chem.* **238**: 2615, 1963.
- 3.—*Rose, H. et al.*: Utilization of fatty acids by rats liver slice as a function of rae- dhim concentration. *Amer. J. Physiol.* **206**: 345, 1964.
- 4.—*Lombardi, B.*: Considerations on the pathogenesis of fatty liver, *Lab. Invest.* Vol. **15**, No. 1, 1966.
- 5.—*Gidez, L., et al.*: Effect of plasma free fatty acids concentrations on triglyceri- de synthesis by the perfused liver. *Fed. Proc.* **21**: 289, 1962.
- 6.—*Roheim, P. S. et al.*: Alterations of lipo- protein metabolism in orotic acid-indn- ced fatty liver, *Lab. Invest.* Vol. **15**, No. 4, Part. 1, 21, 1966.
- 7.—*Marsh, J. B.*: Incorporaron of aminoacids into soluble lipoproteins by cell-free pre- parations from rat liver, *J. Biol. Chem.* **238**: 1752, 1963.
- 8.—*Farber, E. et al.*: Biochemical patholo. gy of aete hepatic ATP deficiency Na- ture **203**: 34, 1964.
- 9.—*Pearse, A. G. E.*: Histochemistry. Second edition. Little Brown C., Boston, 1960.
- 10.—*Cahill, et al.*: Ibid.
- 11.—*Isselbacher, K. J.*: Metabolic effects of alcohol on the liver. *New Eng. J. Med.* **270**: 351, 1964.
- 12.—*Tzur, R.*: Glycerophoshate as regulatory factors in fatty acid esterification *Bio- chim. Biophys. Acta* **84**: 18, 1964.
- 13.—*Baglio, C. M.*: Reversal by adenine of the Ethionine . induced lipid acumulation in the endoplasmic reticulum of the rat liver. (Citado por *Lombardi*, No. 5, pag. 11).