Hígado y homeostasis: el eje del metabolismo



Coordinadores

Yuliana Yessy Gomez Rutti

Janet Del Rocio Gordillo Cortaza

Miguel Angel Inocente Camones

Hígado y homeostasis: el eje del metabolismo

Coordinadores

Yuliana Yessy Gomez Rutti
Janet Del Rocío Gordillo Cortaza
Miguel Ángel Inocente Camones

Dirección Editorial: PhD. Jorge Luis León-González
Diseño de portada y edición: DI. Yunisley Bruno-Díaz

ISBN: 978-1-968794-62-0

DOI: https://doi.org/10.64092/AEIL1682

© Los autores, 2026. All rights reserved.

La evaluación científica y metodológica de la obra se realizó a partir del método de Revisión por Pares Abierta (Open Peer Review).

Este libro es una publicación de acceso abierto licenciada bajo la Licencia Internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 (CC BY-NC-SA 4.0), que permite compartir, copiar, redistribuir, adaptar, transformar y reproducir el material en cualquier medio o formato con fines no comerciales, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al autor, se proporcione un enlace a la licencia y se indiquen los cambios realizados. Si el material se remezcla, transforma o se crea a partir de él, la obra resultante deberá distribuirse bajo la misma licencia que el original. No podrán aplicarse términos legales adicionales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras personas el ejercicio de los derechos concedidos por la licencia.



SOPHIA EDITIONS
8404 N Rome Ave, Tampa,
Florida, USA
Email: contact@sophiaeditions.com
Phone: +1 (813) 699-2557
https://sophiaeditions.com/

DEDICATORIA

A quienes han dedicado su vida a comprender el cuerpo humano, a aliviar el sufrimiento y a transformar el conocimiento científico en una oportunidad para preservar la salud.

A los profesionales de la salud que, desde la investigación, la docencia, el laboratorio y la práctica clínica, buscan cada día respuestas ante la complejidad de la enfermedad y encuentran en la ciencia un camino para prevenir, diagnosticar y cuidar.

A nuestros estudiantes, porque en sus preguntas permanece viva la necesidad de seguir aprendiendo y porque serán ellos quienes llevarán el conocimiento hacia nuevas fronteras.

A nuestros pacientes y a todas las personas que han enfrentado una enfermedad hepática, muchas veces silenciosa e inesperada. Sus experiencias recuerdan que detrás de cada mecanismo fisiopatológico, cada biomarcador y cada decisión clínica existe una vida, una familia y una esperanza.

Y, de manera especial, a nuestras familias, por acompañarnos en las largas horas de estudio, investigación y escritura que hicieron posible esta obra.

Que estas páginas contribuyan a comprender que cuidar el hígado es mucho más que proteger un órgano: es preservar uno de los grandes equilibrios sobre los que se sostiene la vida.

COMITÉ EDITORIAL

PhD. Juan Gabriel Rivera-Ortiz, Ana G. Méndez University, Estados Unidos

PhD. Armanda Matos, Universidade de Coimbra, Portugal

PhD. Domingo Antonio Lilón-Larrauri, Universidad de Pécs, Hungría

PhD. Frida Díaz-Barriga Arceo, Universidad Nacional Autónoma de México, México

PhD. Lok Raj Sharma, Makawanpur Multiple Campus, Nepal

PhD. Pamela Marcone-Dapelo, Universidad de Playa Ancha, Chile

PhD. Sébastien Quenot, Università di Corsica, Francia

PhD. Rafael Ravina-Ripoll, Universidad de Cádiz, España

PhD. Karen Pesantes-Aldana, Universidad Privada Antenor Orrego, Perú

PhD. Pablo Páramo-Bernal, Universidad Pedagógica Nacional, Colombia

PhD. Eduardo Somarribas-Chávez, Centro Agronómico Tropical de Investigación y Enseñanza, Costa Rica

PhD. Lázaro Pino-Rivero, Lone Star College, Estados Unidos

PhD. Anurag Hazarika, Global Interfaith University, Estados Unidos

PhD. Setyamartana Parman, Sekolah Tinggi Teknologi Kedirgantaraan, Indonesia

PhD. Vicenç Font-Moll, Universidad de Barcelona, España

PhD. Ricardo Rivero-Ortega, Universidad de Salamanca, España

PhD. María Elena Estrada-Martínez, Colegio Palms Day School, Estados Unidos

PhD. Annette Lourdes Padilla-Gómez, Instituto de Educación de Aguascalientes, México

PhD. José Fernando Escobedo-Gálvez, Universidad Señor de Sipán, Perú

PhD. Ahmed G. Hegazy, National Research Centre, Egipto

PhD. Lilibeth Portillo-Rumbo, Universidad Autónoma de Tlaxcala, México

PhD. Ana María Téllez-López, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

PhD. Alexandra Verónica Parra-Cárdenas, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE, Ecuador

PhD. Faisal A. Alnaser, Imperial College London, Reino Unido

PhD. Berlan Rodríguez-Pérez, Pontificia Universidad Católica del Perú, Perú

PhD. José Alberto Rivera-Costales, Universidad de Santiago de Compostela, España

PhD. Claudia Wasserman, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

PhD. Enrique Rafael Farfán-Heredia, Universidad Autónoma del Carmen, México

PhD. Lali Viviana Cedeño-Sánchez, Universidad de Guayaquil, Ecuador

PhD. Odette Martínez-Pérez, Universidad Bolivariana del Ecuador, Ecuador

PhD. Moacir Gadotti, Universidad de São Paulo, Brasil

PhD. Cesar Augusto Bernal-Torres, Universidad de La Sabana, Colombia

PhD. Lázaro Jesús Ojeda-Quintana, URBE University, Estados Unidos

PhD. Ángel Deroncele-Acosta, Universidad San Ignacio de Loyola, Perú

PhD. Rafael Gutiérrez-Núñez, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba

PhD. Alfredo Noré Saluanja-Muacachila, Universidade do Namibe, Angola

PhD. Ronald Antonio Prieto-Pulido, Universidad Simón Bolívar, Colombia

PhD. Nurian Yamileth Luna-Laínez de Quintanilla, Universidad Gerardo Barrios, El Salvador

PhD. Lina María Cano-Vásquez, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia

PhD. Jarosław Korpysa, University of Szczecin, Polonia

PhD. Silvia Finocchio, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

PhD. Pablo Pérez-Navarro, Universidad de Coimbra, Portugal

PhD. Oscar José Alejo-Machado, Instituto Superior Tecnológico de Investigación Científica e Innovación, Ecuador

PhD. Juan Díaz-Godino, Universidad de Granada, España

PhD. Thiago Duarte-Pimentel, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

PhD. Guadalupe Velázquez-Vázquez, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

PhD. Lillian Rocio Pintado-Sosa, Universidad Ana G. Méndez, Puerto Rico

PhD. Alexandru Manole, ARTIFEX University of Bucharest, Rumanía

PhD. Alina Borysova, Kharkiv State Academy of Culture, Ucrania

PhD. Irina Sokolova, Don State Technical University, Rusia

PhD. Nadezhda Fedko, Rostov State Transport University, Rusia

PhD. Samikshya Madhukullya, Global Interfaith University, Estados Unidos

PhD. Roberto Maurice Robert, 21st Century Open University, Wyoming, Estados Unidos.

CONTENIDO

Prefacio i

Introducción x

Capítulo 1. El hígado: estructura, funciones y principales enfermedades 1

1.1. Organización anatómica y funciones metabólicas del hígado 1

1.2. Bilis, ácidos biliares y regulación metabólica en el eje intestino-hígado 8

1.3. Regeneración y respuesta del hígado ante el daño 14

1.4. Fatiga y manifestaciones tempranas de alteración hepática 19

1.5. Enfermedad hepática esteatósica: bases metabólicas, progresión y riesgo cardiovascular 23

1.6. Enfermedad hepática asociada al alcohol: metabolismo, mecanismos y progresión 32

1.7. Hepatitis virales: epidemiología, transmisión, manifestaciones, diagnóstico y prevención 37

1.8. Cirrosis y complicaciones hepatobiliares: etiología, fisiopatología y enfermedad por cálculos biliares ...42

1.9. Enfermedad por cálculos biliares y su relación con la enfermedad hepática esteatósica 49

Capítulo 2. Hígado y sistema hepatobiliar: bases funcionales, alteraciones metabólicas y principales enfermedades 53

2.1. Integración metabólica hepática frente a las exposiciones nutricionales y ambientales en el texto e índice 54

2.2. Fructosa y azúcares refinados: reprogramación metabólica, lipogénesis y lipotoxicidad 76

2.3. Grasas procesadas y alcohol: estrés oxidativo, disfunción organelar y toxicidad hepática 126

2.4. Alcohol, desequilibrio redox y alteraciones del metabolismo hepático 136

2.5. Toxinas ambientales y disruptores endocrinos: exposición acumulativa y daño hepatocelular 154

2.6. Fármacos y tóxicos cotidianos: biotransformación, estrés oxidativo y hepatotoxicidad 184

2.7. Hábitos de riesgo y convergencia fisiopatológica del daño hepático 205

Capítulo 3. Nutrición y salud hepática: alimentos, suplementos y evidencia científica 236

3.1. Alimentos y componentes dietéticos asociados con la protección hepática 237

3.2. Bebidas, infusiones y salud hepática: beneficios, evidencia y precauciones 255

3.3. Suplementos y compuestos hepatoprotectores: eficacia, indicaciones y riesgos 287

3.4. Mitos, prácticas populares y falsas promesas sobre la salud hepática 327

3.5. Nutrición hepatoprotectora basada en evidencia: del alimento aislado al patrón integral 363

Capítulo 4. Regulación, intervención y monitorización de la salud hepática: de los ritmos biológicos a la decisión clínica 392

4.1. Ritmos circadianos y regulación metabólica del hígado 392

4.2. Cronoterapia y ritmos circadianos en la respuesta farmacológica 404

4.3. Crononutrición, alimentación restringida en el tiempo y ayuno intermitente 410

4.4. Ácido ursodesoxicólico: mecanismos, microbiota y aplicaciones hepatobiliares 421

4.5. Biomarcadores emergentes y monitorización no invasiva del daño hepático 427

4.6. Ejercicio físico como intervención metabólica y hepatoprotectora 432

4.7. Integración fisiopatológica y toma de decisiones clínicas en la enfermedad hepática 444

Referencias 463

PREFACIO

El hígado trabaja en silencio. Mientras el organismo duerme, se alimenta, atraviesa períodos de ayuno, realiza actividad física, responde al estrés, recibe un medicamento o se enfrenta a sustancias procedentes del ambiente, millones de procesos metabólicos se suceden de manera continua para conservar un equilibrio del que depende la vida. Pocas veces somos conscientes de esa actividad. No sentimos la síntesis de proteínas, la regulación de la glucosa, la transformación de los lípidos, la producción y circulación de los ácidos biliares ni los complejos procesos mediante los cuales numerosas sustancias son modificadas y preparadas para su utilización o eliminación. Tampoco percibimos la comunicación constante que el hígado mantiene con el intestino, el tejido adiposo, el músculo, el sistema inmunitario y otros órganos. Sin embargo, detrás de esa aparente discreción existe uno de los sistemas biológicos más extraordinarios del cuerpo humano.

Durante mucho tiempo, la imagen popular del hígado estuvo asociada principalmente con la eliminación de sustancias nocivas, el consumo de alcohol o las enfermedades que producen ictericia y cirrosis. Esa representación, aunque relacionada con algunas de sus funciones y enfermedades, resulta demasiado limitada para comprender su verdadera importancia. El hígado es mucho más que un órgano encargado de transformar sustancias. Constituye un centro de integración metabólica capaz de interpretar señales procedentes de diferentes tejidos, modificar su actividad según la disponibilidad de nutrientes y participar en la adaptación del organismo a condiciones fisiológicas cambiantes. En él convergen alimentación, metabolismo energético, inmunidad, señalización hormonal, microbiota intestinal, exposición ambiental, farmacología y

ritmos biológicos. Comprender el hígado exige, por tanto, comprender las relaciones que permiten conservar la homeostasis.

Precisamente de esa concepción nace Hígado y homeostasis: el eje del metabolismo. El título no pretende presentar al hígado como un órgano aislado ni atribuirle de manera simplista el control absoluto del metabolismo humano. Busca expresar su posición estratégica dentro de una extensa red de regulación en la que distintos órganos se comunican y responden de forma coordinada. La homeostasis no depende de una estructura única, sino de la interacción dinámica entre numerosos sistemas. Dentro de esa red, el hígado desempeña un papel especialmente relevante porque recibe, transforma, almacena, sintetiza y redistribuye sustancias indispensables para mantener el equilibrio interno.

La extraordinaria capacidad de adaptación hepática constituye, paradójicamente, una de sus mayores fortalezas y también una de las razones por las que determinadas enfermedades pueden permanecer inadvertidas durante largos períodos. El hígado puede responder a numerosas agresiones, compensar alteraciones funcionales y conservar una importante reserva fisiológica. Esta capacidad permite que ciertos procesos patológicos evolucionen silenciosamente antes de producir manifestaciones clínicas evidentes. Cuando aparecen síntomas o complicaciones, el proceso que los originó puede haberse iniciado mucho tiempo atrás. Por ello, comprender la enfermedad hepática exige mirar más allá del momento del diagnóstico y analizar los mecanismos metabólicos, inflamatorios, tóxicos y ambientales que han participado en su desarrollo.

Esta realidad resulta particularmente importante en el contexto contemporáneo. Las transformaciones de los patrones alimentarios, la elevada disponibilidad de productos ultraprocesados, el consumo excesivo de azúcares refinados, determinadas características de las grasas de la dieta, el

sedentarismo, la obesidad, las alteraciones metabólicas, el consumo de alcohol, el uso de múltiples medicamentos y la exposición cotidiana a diversas sustancias ambientales configuran un escenario complejo para la salud hepática. A estos factores se añaden cambios profundos en la organización de la vida diaria: horarios irregulares de alimentación, reducción de la actividad física, privación de sueño, trabajo nocturno y alteraciones persistentes de los ritmos biológicos. El hígado recibe y procesa buena parte de las consecuencias metabólicas de estas transformaciones.

Sin embargo, sería incorrecto interpretar esta realidad únicamente desde la perspectiva del riesgo. Uno de los propósitos fundamentales de esta obra consiste precisamente en mostrar que comprender los mecanismos del daño permite comprender también las posibilidades de protección. La fisiología hepática posee una notable plasticidad. Los cambios en la alimentación, la actividad física, el peso corporal, el consumo de alcohol, el control de enfermedades metabólicas y determinadas exposiciones pueden modificar factores que participan en la progresión del daño. A ello se suman los avances en métodos diagnósticos, biomarcadores, técnicas de imagen y estrategias terapéuticas que permiten identificar y estratificar con mayor precisión el riesgo de progresión.

Existe, por tanto, un amplio territorio entre el hígado aparentemente sano y la enfermedad hepática avanzada. En ese espacio se encuentran muchas de las oportunidades más importantes de la medicina preventiva y de la atención clínica contemporánea. La acumulación de grasa hepática, las alteraciones metabólicas, la inflamación y la fibrosis no deben comprenderse únicamente como estados estáticos, sino como componentes de procesos dinámicos cuya evolución puede estar condicionada por múltiples factores. Reconocerlos tempranamente, determinar su importancia y actuar sobre aquellos elementos que pueden modificarse

constituye una oportunidad para cambiar trayectorias antes de que el daño alcance estadios más avanzados.

Esta perspectiva también obliga a superar una visión fragmentada del organismo. La enfermedad hepática puede estar estrechamente relacionada con alteraciones que inicialmente parecen pertenecer a otros sistemas. La resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, las alteraciones del metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular ilustran claramente esta interdependencia. Del mismo modo, el intestino y su microbiota participan en una comunicación permanente con el hígado mediante nutrientes, metabolitos microbianos, ácidos biliares y señales inmunológicas. El músculo esquelético interviene en la utilización de energía y en la regulación metabólica. El tejido adiposo funciona como un órgano metabólicamente activo. El sistema inmunitario responde a señales de daño y participa en mecanismos inflamatorios y reparativos. Ninguno de estos elementos puede comprenderse adecuadamente si se estudia de manera completamente aislada.

A esta integración espacial entre órganos y sistemas se suma una dimensión que durante décadas recibió una atención menor: el tiempo biológico. El metabolismo humano no mantiene exactamente la misma actividad durante las veinticuatro horas del día. Los ritmos circadianos organizan temporalmente numerosos procesos fisiológicos y permiten anticipar cambios relacionados con los ciclos de luz y oscuridad, alimentación, actividad y descanso. El hígado posee una intensa regulación circadiana, y la sincronización entre los relojes biológicos centrales y periféricos participa en la organización del metabolismo. Esta realidad abre nuevas preguntas acerca del significado de los horarios de alimentación, el sueño, la actividad física y la administración de determinados tratamientos. Ya no basta con preguntarnos únicamente qué comemos, qué hacemos o qué tratamiento

utilizamos; en determinadas circunstancias también resulta pertinente considerar cuándo ocurre.

La ciencia contemporánea de la salud hepática también ha transformado profundamente la manera de evaluar la enfermedad. Durante mucho tiempo, las transaminasas ocuparon un lugar central en la percepción clínica y popular de la función hepática. Aunque continúan siendo herramientas importantes, hoy sabemos que ninguna prueba aislada puede representar toda la complejidad estructural y funcional del hígado. La interpretación de la enfermedad requiere integrar antecedentes, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, pruebas bioquímicas, índices no invasivos y, cuando está indicado, técnicas de imagen capaces de proporcionar información acerca de la esteatosis y la fibrosis. Esta evolución permite avanzar desde una visión basada exclusivamente en la detección del daño hacia otra orientada a la estratificación del riesgo y a la toma de decisiones.

La fibrosis merece una consideración especial dentro de esta evolución conceptual. Más que limitarse a identificar la presencia de grasa en el hígado, la medicina contemporánea necesita reconocer qué pacientes presentan mayor probabilidad de progresión y cuáles requieren una evaluación especializada. Esta transición hacia una medicina basada en el riesgo constituye uno de los cambios más importantes en el abordaje moderno de las enfermedades hepáticas. No todas las personas con una alteración metabólica evolucionarán de la misma manera, ni todas necesitarán idéntica intensidad de seguimiento o intervención. La individualización adquiere así una importancia fundamental.

Otro de los motivos que impulsaron esta obra es la necesidad de establecer una frontera clara entre el conocimiento científico y algunas afirmaciones populares relacionadas con el denominado cuidado del hígado. Pocos órganos han sido objeto de tantas propuestas de “limpieza”, “depuración” o “desintoxicación”. Infusiones, suplementos, dietas restrictivas,

ayunos y diferentes productos se presentan con frecuencia como mecanismos capaces de eliminar supuestas toxinas acumuladas. Esta narrativa resulta atractiva porque transforma procesos fisiológicos extraordinariamente complejos en explicaciones sencillas. Sin embargo, la simplificación puede convertirse en desinformación cuando sustituye la evidencia por afirmaciones que no han demostrado beneficio clínico.

El organismo dispone de sistemas fisiológicos especializados para transformar y eliminar numerosas sustancias, y el hígado desempeña un papel central en muchos de ellos. Pero esa realidad biológica no constituye una justificación automática para atribuir propiedades terapéuticas a cualquier producto comercializado como “detox”. Una obra dedicada a la salud hepática tiene la responsabilidad de distinguir entre mecanismos plausibles, hallazgos experimentales, asociaciones epidemiológicas y beneficios clínicos demostrados. Que una sustancia posea actividad antioxidante en condiciones experimentales no significa necesariamente que prevenga o trate una enfermedad hepática en seres humanos. Que un alimento forme parte de un patrón dietético saludable tampoco implica que posea una acción farmacológica específica sobre el hígado. Diferenciar estos niveles de evidencia resulta indispensable para construir una cultura sanitaria responsable.

Este mismo criterio debe aplicarse a la nutrición. La relación entre alimentación y salud hepática no puede reducirse a listas de alimentos “buenos” y “malos”. Importan la calidad global del patrón alimentario, el balance energético, la composición nutricional, la frecuencia y cantidad del consumo, el contexto metabólico de la persona y la presencia de enfermedades concomitantes. El hígado responde a la totalidad del entorno metabólico. Por ello, la prevención requiere abandonar soluciones aisladas y comprender que la salud se construye mediante comportamientos sostenidos en el tiempo.

El ejercicio físico ocupa igualmente una posición importante dentro de esta visión. Su beneficio trasciende el gasto energético inmediato y se relaciona con adaptaciones metabólicas que afectan al músculo, el tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo hepático. Esta relación demuestra nuevamente que el hígado no puede entenderse de manera independiente del resto del organismo. Una intervención realizada sobre el músculo mediante actividad física puede modificar el entorno metabólico al que está expuesto el hígado, del mismo modo que una alteración hepática puede tener repercusiones sistémicas.

La farmacología introduce otra dimensión esencial. El hígado participa en la biotransformación de numerosos medicamentos y, al mismo tiempo, puede ser vulnerable a sus efectos adversos. Comprender esta dualidad resulta especialmente importante en una sociedad en la que el consumo de fármacos y suplementos es frecuente. La idea de que todo producto denominado “natural” es necesariamente inocuo debe analizarse críticamente. Plantas medicinales, extractos concentrados y suplementos pueden contener sustancias biológicamente activas, interactuar con medicamentos o, en determinadas circunstancias, producir toxicidad. La seguridad hepática exige considerar no solamente aquello que se prescribe, sino también aquello que una persona consume por iniciativa propia.

Esta obra pretende acercar esas múltiples dimensiones sin perder el rigor científico ni convertir el conocimiento médico en un lenguaje inaccesible. La comprensión profunda no requiere necesariamente oscuridad terminológica. Por el contrario, explicar con claridad los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos puede permitir que estudiantes, profesionales y lectores interesados comprendan por qué se producen determinadas alteraciones y cuál es el fundamento de las decisiones preventivas y clínicas. La divulgación rigurosa no significa simplificar hasta deformar; significa hacer comprensible la complejidad sin renunciar a ella.

Las páginas que siguen han sido concebidas desde esa responsabilidad. No se busca presentar una colección de datos independientes, sino construir conexiones. La anatomía ayuda a comprender la función; la función permite interpretar la enfermedad; los mecanismos fisiopatológicos explican el riesgo; el conocimiento del riesgo orienta la prevención; los biomarcadores y métodos diagnósticos permiten estratificarlo; y esa estratificación contribuye finalmente a una toma de decisiones más razonada. El verdadero valor del conocimiento aparece cuando esas piezas dejan de contemplarse de manera aislada y comienzan a formar una explicación coherente.

Por ello, el lector encontrará una obra que transita desde las bases estructurales y metabólicas hasta problemas clínicos contemporáneos, desde la exposición cotidiana hasta la lesión celular, desde la microbiota intestinal hasta los ritmos circadianos y desde la prevención hasta la monitorización y la decisión clínica. El propósito no es agotar un campo tan extenso como la hepatología, sino proporcionar una mirada integradora que permita comprender las relaciones fundamentales que determinan la salud y la enfermedad hepáticas.

También existe detrás de estas páginas una convicción más amplia: la educación sanitaria constituye una herramienta de prevención. Una persona que comprende por qué determinados hábitos afectan al metabolismo posee mejores elementos para interpretar recomendaciones y tomar decisiones. Un estudiante que comprende los mecanismos y no solamente memoriza enfermedades estará mejor preparado para relacionar signos, factores de riesgo y resultados diagnósticos. Un profesional que integra metabolismo, estilo de vida y riesgo puede aproximarse al paciente desde una perspectiva más completa. El conocimiento, cuando es riguroso y comprensible, puede convertirse en una forma de cuidado.

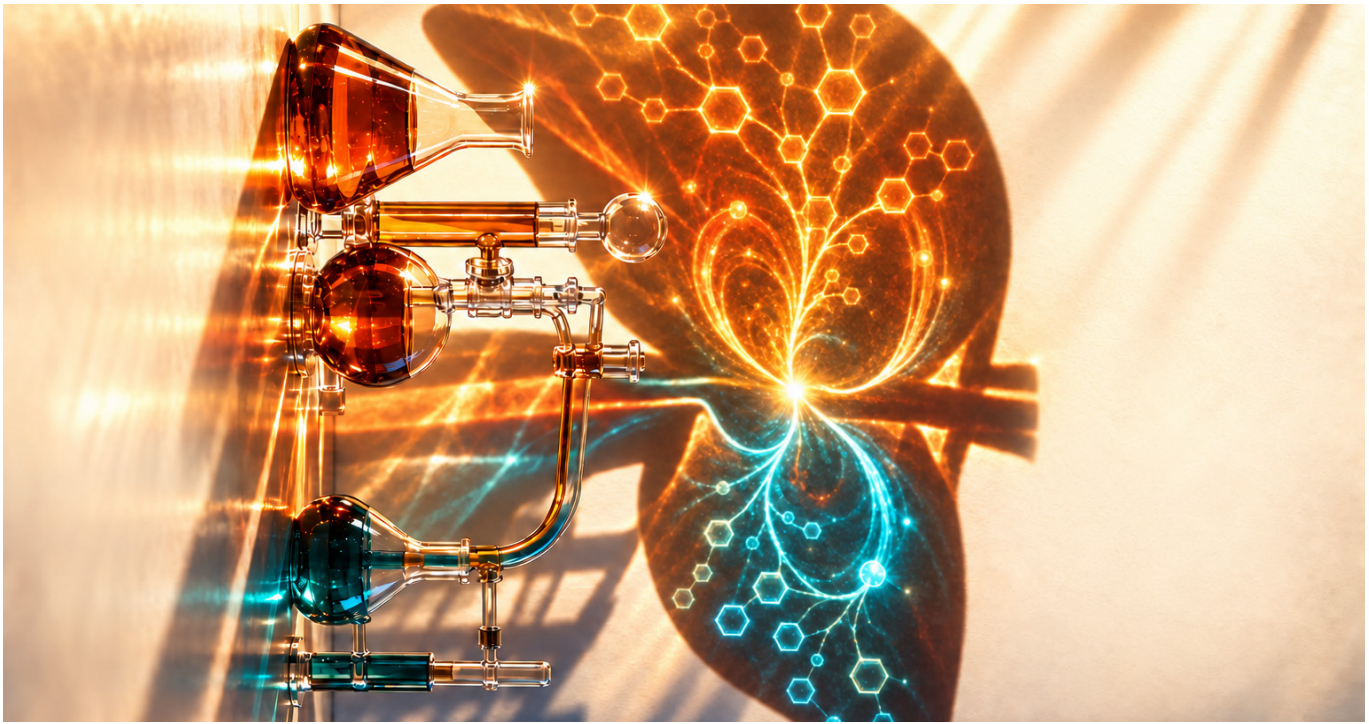
Hígado y homeostasis: el eje del metabolismo nace, en definitiva, de la necesidad de mirar al hígado desde la complejidad que merece. No como un simple filtro, no como un

depósito pasivo y tampoco como un órgano cuya importancia comienza cuando aparece la enfermedad. El hígado es una estructura dinámica que responde constantemente a nuestra alimentación, nuestros ritmos, nuestra actividad, nuestras enfermedades, los medicamentos que utilizamos y el ambiente en el que vivimos. Su historia se escribe diariamente, muchas veces sin síntomas y sin que seamos conscientes de ello.

Quizá esa sea una de las enseñanzas más importantes que queremos dejar desde estas primeras páginas: la salud hepática no comienza en el consultorio cuando aparece una alteración analítica ni termina cuando una prueba vuelve a situarse dentro de un intervalo esperado. Se construye a lo largo del tiempo mediante la interacción entre biología, ambiente, conducta, prevención y atención sanitaria. Comprender esa interacción es comprender la esencia misma de la homeostasis.

El hígado permanece silencioso durante buena parte de nuestra vida. La ciencia nos permite escuchar ese silencio antes de que se convierta en enfermedad. Ese es el punto de partida de esta obra y, al mismo tiempo, la invitación que hacemos al lector: conocer para comprender, comprender para prevenir y prevenir para conservar durante el mayor tiempo posible ese extraordinario equilibrio del que depende la vida.

INTRODUCCIÓN



Hay órganos cuya importancia se hace evidente cuando dejan de funcionar correctamente. El hígado pertenece a esa categoría, pero con una particularidad extraordinaria: puede soportar, compensar y adaptarse durante largos períodos antes de que el deterioro se manifieste de forma evidente. Mientras esa capacidad de adaptación permanece intacta, participa silenciosamente en la conservación de condiciones indispensables para la vida. Regula la disponibilidad de nutrientes, interviene en el metabolismo energético, sintetiza moléculas esenciales, transforma sustancias endógenas y exógenas, participa en la respuesta inmunitaria, produce bilis y mantiene una comunicación permanente con otros órganos y tejidos. Su actividad no constituye una sucesión de funciones independientes, sino una red dinámica de procesos orientados a preservar el equilibrio interno. Por esta razón, comprender el hígado significa aproximarse a uno de los escenarios más complejos y fascinantes de la homeostasis humana.

La homeostasis no debe interpretarse como un estado inmóvil. El organismo humano se encuentra sometido a cambios permanentes: recibe alimentos y posteriormente atraviesa períodos de ayuno; alterna actividad y reposo; modifica sus requerimientos energéticos; responde a infecciones, inflamación y estrés; metaboliza medicamentos; se expone a sustancias ambientales y ajusta sus funciones a los ciclos de luz y oscuridad. Mantener la vida requiere responder a esas variaciones sin perder los límites fisiológicos necesarios para conservar la función celular. El hígado ocupa una posición estratégica dentro de este proceso porque transforma continuamente las señales y los sustratos que recibe, redistribuye recursos metabólicos y participa en mecanismos capaces de compensar las fluctuaciones del medio interno.

Después de cada comida, por ejemplo, el organismo debe decidir qué hacer con los nutrientes disponibles. Parte de la glucosa será utilizada inmediatamente, otra podrá almacenarse y otra participará en diferentes rutas

metabólicas. Los aminoácidos deberán incorporarse a procesos de síntesis o ser metabolizados; los lípidos serán transportados, almacenados, oxidados o transformados; vitaminas y micronutrientes seguirán rutas específicas; y numerosas moléculas procedentes del intestino alcanzarán el hígado a través de la circulación portal. Horas después, durante el ayuno, las prioridades metabólicas cambiarán. El organismo deberá mantener la disponibilidad energética aun cuando haya cesado temporalmente el aporte de alimentos. Esta transición permanente entre disponibilidad y necesidad ilustra la extraordinaria flexibilidad metabólica del hígado y explica por qué su funcionamiento se encuentra profundamente relacionado con la estabilidad de todo el organismo.

Esta posición central también convierte al hígado en un punto de convergencia de numerosas alteraciones características de la vida contemporánea. El exceso sostenido de energía, el consumo elevado de determinados azúcares y productos ultra procesados, la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina, el sedentarismo, el consumo de alcohol, algunos medicamentos, determinadas sustancias tóxicas y las alteraciones de los ritmos biológicos pueden generar señales metabólicas capaces de modificar progresivamente la fisiología hepática. Ninguno de estos factores actúa necesariamente de forma aislada. Una persona puede reunir simultáneamente alteraciones metabólicas, patrones alimentarios desfavorables, actividad física insuficiente, sueño irregular, exposición farmacológica y otros factores capaces de interactuar durante años. El resultado no depende únicamente de la presencia de una agresión, sino de su intensidad, duración, combinación con otros factores y de la capacidad individual de adaptación.

Precisamente ahí comienza una de las grandes paradojas de la enfermedad hepática. La extraordinaria reserva funcional del hígado puede permitir que determinadas alteraciones evolucionen durante un período considerable

sin producir síntomas específicos. La ausencia de dolor o de manifestaciones evidentes no equivale necesariamente a ausencia de enfermedad, del mismo modo que una alteración aislada de una prueba bioquímica no define por sí sola la magnitud del daño. Entre ambos extremos existe un amplio espectro en el que pueden desarrollarse acumulación de grasa, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación, lesión celular y fibrosis. Comprender esta progresión resulta fundamental porque desplaza la atención desde la enfermedad avanzada hacia las etapas en las que todavía existen mayores posibilidades de modificar su trayectoria.

El daño hepático tampoco sigue necesariamente una única ruta. Diferentes agresiones pueden converger sobre mecanismos fisiopatológicos semejantes. El exceso de lípidos puede alterar la función celular y favorecer lipotoxicidad; el metabolismo del alcohol puede incrementar el estrés oxidativo y modificar procesos metabólicos esenciales; determinados medicamentos pueden generar metabolitos reactivos o respuestas idiosincrásicas; algunas infecciones virales pueden mantener procesos inflamatorios persistentes; y diferentes sustancias ambientales pueden interferir con vías metabólicas y mecanismos de señalización. Aunque el origen sea diferente, la persistencia de la lesión puede activar respuestas inflamatorias y reparativas que, cuando se mantienen, favorecen el depósito progresivo de matriz extracelular y la fibrosis.

La fibrosis representa, en este sentido, mucho más que una consecuencia histológica. Constituye la huella acumulativa de una respuesta reparativa que ha dejado de ser transitoria para convertirse en un proceso persistente. Su progresión modifica gradualmente la arquitectura del órgano y puede conducir a formas avanzadas de enfermedad en las que aparecen hipertensión portal, insuficiencia hepática y otras complicaciones. Esta evolución explica por qué la hepatología contemporánea concede tanta importancia a la identificación y estratificación del riesgo de fibrosis. El objetivo ya no consiste

solamente en reconocer que existe una alteración hepática, sino en determinar quién presenta mayor probabilidad de progresión, quién requiere seguimiento intensificado y quién necesita una valoración especializada.

Pero estudiar el hígado únicamente desde el propio hígado conduce inevitablemente a una comprensión incompleta. Una de las transformaciones más importantes del conocimiento contemporáneo ha sido reconocer la existencia de una comunicación metabólica permanente entre órganos. El tejido adiposo no constituye un simple depósito energético; el músculo esquelético no se limita al movimiento; el intestino no es solamente un conducto para la absorción de nutrientes; y el hígado no actúa como una unidad independiente. Todos participan en redes de señalización mediante hormonas, metabolitos, mediadores inflamatorios y otras moléculas capaces de modificar la actividad de tejidos distantes.

Dentro de esas relaciones, el eje intestino-hígado ocupa una posición privilegiada. La circulación portal establece una conexión anatómica directa mediante la cual numerosas sustancias absorbidas en el intestino alcanzan el hígado. A ello se añade la participación de la microbiota intestinal, cuyos metabolitos pueden intervenir en procesos inmunitarios y metabólicos. Los ácidos biliares, tradicionalmente considerados principalmente por su función digestiva, forman parte además de complejos sistemas de señalización capaces de relacionar hígado, intestino y metabolismo. De esta manera, la salud hepatobiliar se inserta en una interacción bidireccional en la que modificaciones producidas en uno de sus componentes pueden repercutir sobre los demás.

La relación con el tejido adiposo y el músculo resulta igualmente decisiva. La expansión y disfunción del tejido adiposo pueden aumentar el flujo de ácidos grasos hacia el hígado y modificar la producción de señales inflamatorias y metabólicas. El músculo esquelético, por su parte, representa un importante destino para la utilización de glucosa y

participa activamente en la regulación de la sensibilidad a la insulina. Esta interacción permite comprender por qué el ejercicio físico puede producir beneficios metabólicos incluso cuando la pérdida de peso no es extraordinaria. El movimiento modifica el entorno fisiológico del organismo y, a través de esa modificación sistémica, puede repercutir favorablemente sobre el metabolismo hepático.

A esta red de relaciones debe incorporarse una cuarta dimensión: el tiempo. La fisiología humana posee una organización temporal y numerosos procesos metabólicos presentan oscilaciones circadianas. Alimentación, sueño, secreción hormonal, actividad física y exposición a la luz funcionan como señales capaces de contribuir a la sincronización del organismo. El hígado posee mecanismos moleculares que participan en esta regulación temporal y permiten ajustar diferentes procesos metabólicos a los ciclos de actividad y descanso. Cuando esos ritmos se alteran de manera persistente, como puede ocurrir con el trabajo nocturno, el sueño insuficiente, los horarios alimentarios irregulares o determinados estilos de vida, la coordinación metabólica puede verse comprometida.

Esta perspectiva temporal introduce una pregunta de enorme interés para la medicina y la nutrición: además de considerar qué consume una persona, cuánto consume o qué medicamento recibe, ¿puede importar también el momento en que ocurre? La crononutrición y la cronoterapia nacen precisamente de esa interrogante. Su desarrollo refleja una concepción más amplia de la homeostasis, en la que la eficacia de determinadas respuestas biológicas puede depender de su sincronización con ritmos endógenos. No se trata de convertir el horario en una explicación absoluta, sino de reconocer que el metabolismo posee una arquitectura temporal que merece ser considerada dentro de una valoración integral.

La misma necesidad de integración se extiende al diagnóstico. Durante décadas, la percepción de la salud hepática estuvo estrechamente asociada con las denominadas pruebas de función hepática y, particularmente, con las transaminasas. Estas determinaciones continúan siendo valiosas, pero su interpretación requiere reconocer sus límites. Algunas reflejan lesión hepatocelular más que función propiamente dicha, y valores aparentemente normales no excluyen necesariamente la presencia de alteraciones relevantes. La evaluación moderna debe integrar antecedentes, factores de riesgo, hallazgos clínicos, pruebas bioquímicas, índices no invasivos y métodos de imagen cuando estén indicados.

La aparición de herramientas capaces de estimar fibrosis sin recurrir inicialmente a procedimientos invasivos ha modificado de manera sustancial esta aproximación. Los índices construidos a partir de variables clínicas y analíticas, la elastografía y las técnicas avanzadas de imagen permiten establecer rutas progresivas de evaluación. Paralelamente, la investigación sobre nuevos biomarcadores intenta identificar señales metabólicas, inflamatorias y moleculares que contribuyan a una caracterización más precisa del daño. El objetivo fundamental de esta evolución no es acumular pruebas diagnósticas, sino mejorar la capacidad para tomar decisiones: identificar a quienes presentan bajo riesgo, reconocer a quienes necesitan estudios adicionales y detectar oportunamente a quienes requieren atención especializada.

Esta transformación resulta especialmente necesaria ante la creciente importancia de la enfermedad hepática asociada a alteraciones metabólicas. La acumulación de grasa en el hígado no debe interpretarse como un fenómeno exclusivamente local. Puede coexistir con obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial y riesgo cardiovascular, formando parte de un entorno metabólico que afecta múltiples órganos. La relevancia clínica de esta asociación obliga a superar la idea de que el objetivo consiste simplemente en “eliminar grasa del hígado”. La intervención

debe dirigirse hacia los determinantes metabólicos que favorecen su acumulación y hacia los factores que condicionan la progresión del daño.

Algo semejante ocurre con el alcohol. Su relación con la enfermedad hepática no puede comprenderse únicamente desde la cantidad consumida en una ocasión aislada. Importan la exposición acumulada, el patrón de consumo, las características individuales, el estado nutricional, las enfermedades concomitantes y la coexistencia de otros factores de riesgo metabólico. La biología rara vez responde a categorías completamente separadas. Una misma persona puede presentar simultáneamente factores metabólicos y consumo de alcohol, de manera que la interpretación clínica exige considerar interacciones en lugar de buscar explicaciones únicas.

Los medicamentos y las sustancias de uso cotidiano añaden otro nivel de complejidad. El hígado constituye uno de los principales lugares de biotransformación de xenobióticos, lo que permite transformar numerosas moléculas para facilitar su utilización o eliminación. Sin embargo, esos mismos procesos pueden generar metabolitos capaces de producir lesión en determinadas circunstancias. La dosis, la susceptibilidad individual, las interacciones farmacológicas, las enfermedades preexistentes y el uso simultáneo de suplementos o productos herbales pueden modificar el riesgo. Esta realidad obliga a abandonar la falsa división entre productos “químicos” peligrosos y sustancias “naturales” necesariamente seguras. Desde el punto de vista biológico, cualquier compuesto con actividad farmacológica puede producir efectos beneficiosos, adversos o interacciones dependiendo de las condiciones de exposición.

La salud hepática se encuentra también rodeada de numerosos mitos. El concepto de “desintoxicación” ha adquirido una enorme difusión comercial y suele presentarse como si el hígado necesitara periódicamente ser limpiado

mediante bebidas, dietas, suplementos o períodos extremos de restricción alimentaria. Esta representación carece de correspondencia con la complejidad de la fisiología hepática. El hígado participa continuamente en procesos de biotransformación y eliminación; no espera una intervención ocasional para comenzar a funcionar. Determinadas sustancias pueden contener componentes bioactivos de interés científico, pero demostrar actividad antioxidante en un modelo experimental no equivale a demostrar que un producto previene, revierte o cura una enfermedad hepática en seres humanos.

Distinguir entre plausibilidad biológica y evidencia clínica constituye, por ello, uno de los principios esenciales de esta obra. La investigación científica progresa mediante niveles diferentes de conocimiento. Los estudios celulares permiten explorar mecanismos; los modelos animales ayudan a formular hipótesis; los estudios observacionales identifican asociaciones; y los ensayos clínicos permiten evaluar intervenciones bajo condiciones determinadas. Ninguno de estos niveles debe despreciarse, pero tampoco deben confundirse. Una afirmación destinada a orientar decisiones sanitarias necesita una solidez diferente de aquella requerida para plantear una hipótesis experimental.

La nutrición representa uno de los campos en los que esta distinción resulta especialmente necesaria. No existen alimentos capaces de compensar indefinidamente un entorno metabólico desfavorable, del mismo modo que ningún alimento aislado determina por sí mismo toda la salud hepática. Los patrones alimentarios, el balance energético, la calidad de los nutrientes, la cantidad consumida y la persistencia de los hábitos tienen mayor relevancia que la búsqueda de ingredientes milagrosos. Esta visión permite trasladar la atención desde intervenciones ocasionales hacia comportamientos sostenibles capaces de modificar factores metabólicos reales.

También obliga a comprender que no todas las recomendaciones son apropiadas para todas las personas. Una estrategia alimentaria tolerable en un adulto sano puede resultar inadecuada en una persona con enfermedad hepática avanzada, riesgo de malnutrición, determinadas alteraciones metabólicas o tratamiento farmacológico específico. El ayuno, la restricción energética y otras estrategias deben analizarse dentro del contexto clínico correspondiente. La medicina basada en evidencia no consiste solamente en determinar si una intervención puede funcionar, sino también en establecer para quién, en qué condiciones, con qué magnitud de beneficio y con qué riesgos.

Esta necesidad de individualización adquiere todavía mayor relevancia cuando la enfermedad ha progresado. La transición desde la prevención hacia la atención clínica requiere integrar etiología, actividad de la enfermedad, fibrosis, función hepática, comorbilidades y riesgo de complicaciones. Dos pacientes con un diagnóstico aparentemente semejante pueden necesitar decisiones diferentes debido a su estadio, perfil metabólico, consumo de alcohol, edad, enfermedades asociadas o respuesta a intervenciones previas. La toma de decisiones clínicas debe construirse sobre esa complejidad y no sobre algoritmos interpretados como fórmulas rígidas.

Hígado y homeostasis: el eje del metabolismo se sustenta precisamente en esta concepción integradora. La obra aborda al hígado desde su estructura y funcionamiento hasta los mecanismos mediante los cuales diferentes exposiciones y alteraciones metabólicas pueden comprometerlo; relaciona la fisiología hepatobiliar con alimentación, tóxicos, medicamentos, microbiota, actividad física y ritmos circadianos; y avanza hacia herramientas de monitorización, estratificación y razonamiento clínico. No se pretende presentar estos elementos como compartimentos independientes, sino mostrar las conexiones que permiten comprender cómo se conserva la salud, cómo comienza el desequilibrio y cómo puede progresar hacia la enfermedad.

El propósito tampoco es convertir al lector en un observador pasivo de información. La intención es proporcionar herramientas conceptuales que permitan formular mejores preguntas. ¿Qué mecanismo puede explicar una alteración? ¿Qué factores están contribuyendo a mantenerla? ¿Existe evidencia suficiente para recomendar una intervención? ¿Qué marcador permite estimar mejor el riesgo? ¿Qué resultado indica mejoría real y cuál constituye únicamente una variación bioquímica? ¿Cuándo puede intervenirse mediante modificaciones del estilo de vida y cuándo es necesaria una evaluación especializada? Preguntas de esta naturaleza transforman el conocimiento descriptivo en razonamiento.

Existe además una razón profundamente preventiva para adoptar esta perspectiva. Buena parte de la carga de enfermedad hepática se desarrolla durante años, mientras interactúan factores potencialmente modificables. Esto no significa que toda enfermedad pueda prevenirse ni que su aparición dependa exclusivamente de decisiones individuales. Existen determinantes genéticos, infecciosos, ambientales, sociales y clínicos que no pueden reducirse a la voluntad personal. Significa, en cambio, que identificar oportunamente factores modificables y actuar sobre ellos constituye una oportunidad que no debería desaprovecharse.

La prevención tampoco puede limitarse a decirle a una persona que “coma mejor”, “pierda peso” o “haga ejercicio”. Las recomendaciones necesitan fundamentos, objetivos realistas y comprensión de las condiciones en las que deben aplicarse. Cuando el lector entiende por qué la resistencia a la insulina puede favorecer la acumulación de grasa hepática, por qué el ejercicio modifica el metabolismo incluso antes de producir grandes cambios en el peso corporal, por qué el alcohol puede potenciar otras agresiones o por qué un suplemento natural no está exento de riesgo, la recomendación deja de ser una instrucción aislada y adquiere significado biológico.

En ese punto convergen ciencia y educación. Comprender no garantiza por sí solo la prevención, pero constituye una condición importante para tomar decisiones fundamentadas. La información fragmentada puede generar temor o falsas expectativas; el conocimiento integrado permite interpretar riesgos con mayor proporcionalidad. Esta obra aspira a contribuir a esa segunda posibilidad: explicar sin alarmar, prevenir sin simplificar y presentar la evidencia sin convertirla en promesas que la ciencia no puede sostener.

El hígado ofrece, finalmente, una extraordinaria lección sobre la naturaleza del equilibrio biológico. La homeostasis no significa ausencia de cambio, sino capacidad de responder al cambio. Tampoco significa invulnerabilidad. Todo sistema adaptativo posee límites. Durante años, el hígado puede compensar demandas metabólicas, reparar lesiones y mantener funciones esenciales; pero cuando las agresiones persisten o se acumulan, esa capacidad puede deteriorarse. La frontera entre adaptación y enfermedad constituye uno de los espacios más importantes para la prevención y la intervención.

Comprender esa frontera es el hilo conductor de Hígado y homeostasis: el eje del metabolismo. Desde la célula hasta el organismo, desde los nutrientes hasta los medicamentos, desde el intestino hasta el músculo, desde el ritmo circadiano hasta la fibrosis, los fenómenos analizados conducen a una misma idea: la salud hepática depende de relaciones dinámicas. Ningún mecanismo explica por sí solo toda la enfermedad y ninguna intervención aislada garantiza por sí sola la protección.

Mirar el hígado desde la homeostasis significa, por tanto, abandonar la visión de un órgano que simplemente reacciona ante el daño y reconocerlo como participante activo de una red que sostiene la estabilidad metabólica. Significa comprender que una alteración hepática puede ser al mismo tiempo consecuencia y generadora de desequilibrios sistémicos.

Y significa reconocer que la medicina del futuro no deberá limitarse a diagnosticar la enfermedad cuando se manifiesta, sino identificar las trayectorias que conducen hacia ella y actuar cuando todavía existe la posibilidad de modificarlas.

Ese es el horizonte desde el cual debe leerse esta obra. No solamente conocer qué hace el hígado, sino comprender por qué lo hace; no solamente identificar qué puede dañarlo, sino descubrir cómo se construye ese daño; no solamente reconocer la enfermedad, sino interpretar su riesgo y sus posibilidades de modificación. Porque entre el equilibrio y la enfermedad existe una historia biológica que comienza mucho antes del diagnóstico. Comprender esa historia puede ser una de las herramientas más poderosas para proteger la salud hepática y, con ella, una parte esencial del equilibrio metabólico del ser humano.



01.

El hígado: estructura, funciones y principales enfermedades

Janet Gordillo Cortaza[1]

Mónica Melina Muñoz Morales[2]

Dayanna Moreno Naranjo[3]

Jenifer Estefanía Sánchez Segura[3]

[1] Universidad de Guayaquil. Ecuador.

[2] Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Ecuador.

[3] Escuela Superior Politécnica del Litoral. Ecuador.

1.1. Organización anatómica y funciones metabólicas del hígado

El hígado es el órgano visceral más grande del cuerpo humano. Se encuentra situado bajo el diafragma, sobre el duodeno y delante

del estómago. Presenta forma de cuña, con una base orientada hacia la derecha y un ápice dirigido hacia la izquierda, y su peso oscila entre 1400 y 1600 g. Además, constituye una glándula anexa al sistema digestivo que produce y secreta bilis hacia el duodeno, donde participa en el proceso digestivo. Como se observa en la Figura 1.1, su ubicación y configuración anatómica determinan sus estrechas relaciones con diferentes estructuras de la cavidad abdominal (Westerhoff & Lamps, 2022).

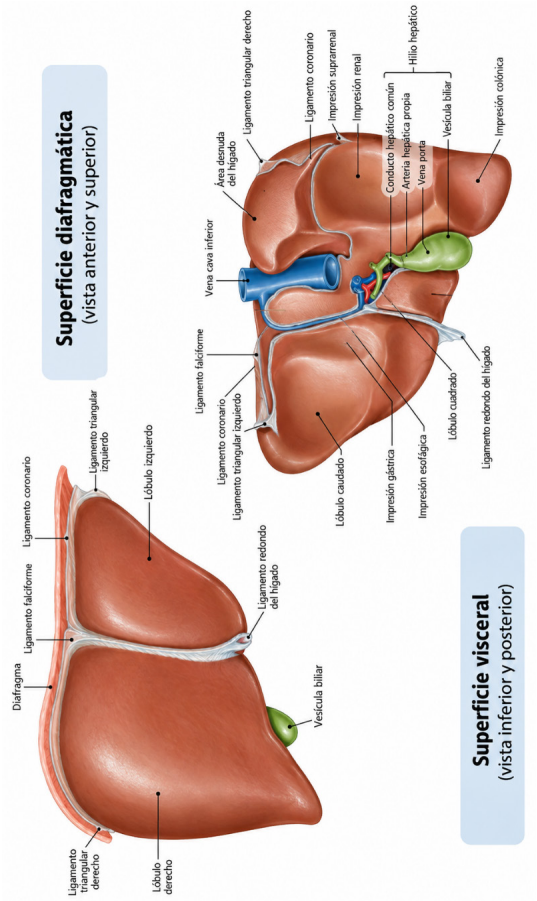


Figura 1.1. Anatomía hepática.

Fuente: Adaptado de Drake et al. (2015).

El hígado se encuentra casi enteramente protegido por la pared torácica y mantiene estrechas relaciones con el diafragma. Superior y anteriormente se relaciona con esta estructura, de la cual está separado por el receso subfrénico, dividido por el ligamento falciforme. Hacia la derecha, la superficie diafragmática guarda relación con la cavidad pleural derecha y alcanza aproximadamente el nivel de la quinta costilla durante la espiración forzada; hacia la izquierda, se relaciona con la pared abdominal, el proceso xifoides del esternón, el pericardio y la cavidad pleural izquierda. En su porción posterior, la cara diafragmática se relaciona con el ligamento coronario, la vena cava inferior, las venas hepáticas, el lóbulo caudado y el ligamento triangular izquierdo (Kennedy & Madding, 1977).

La superficie visceral del hígado mantiene relaciones anatómicas con diversos órganos abdominales. En el lado derecho se relaciona principalmente con el colon transverso, el duodeno, el riñón derecho y la glándula suprarrenal derecha. Hacia la izquierda, a través del omento menor, establece relaciones con el duodeno, el colon y el estómago, mientras que posteriormente se vincula con la transcavidad de los epiplones. Por su parte, el borde inferior constituye un importante referente anatómico de la región epigástrica y forma uno de los límites del triángulo de Labbé (Kennedy & Madding, 1977).

El hígado posee una irrigación particular caracterizada por un doble aporte sanguíneo. Recibe sangre procedente del tracto gastrointestinal principalmente a través de la vena porta hepática, mientras que la arteria hepática proporciona el aporte arterial. La sangre portal transporta nutrientes y otras sustancias absorbidas en el aparato digestivo, lo que permite al hígado intervenir directamente en su procesamiento metabólico. En el tejido hepático, los hepatocitos se

organizan en lobulillos y se acompañan de otros tipos celulares, entre ellos las células de Kupffer. La sangre circula a través de los sinusoides hacia las venas centrales y posteriormente alcanza las venas hepáticas, mientras que la bilis producida por los hepatocitos fluye en dirección opuesta hacia los canalículos biliares. Como se muestra en la Figura 1.2, el sistema venoso portal constituye una vía fundamental para conducir hacia el hígado la sangre procedente del tracto gastrointestinal (Campbell, 2006).

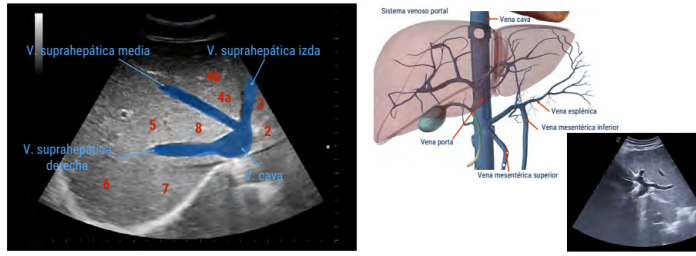


Figura 1.2. Sistema venoso portal y sus ramas.

Fuente: Rodríguez Pascual et al. (2019).

El hígado mantiene una estrecha relación con el estado nutricional debido a su participación central en el procesamiento, transformación, almacenamiento y distribución de los nutrientes. En el metabolismo de los carbohidratos, convierte la glucosa en glucógeno para su almacenamiento y, cuando las necesidades energéticas del organismo lo requieren, moviliza estas reservas para contribuir al mantenimiento de la glucemia. Asimismo, interviene en el metabolismo de las proteínas mediante la transformación de aminoácidos, la síntesis de proteínas plasmáticas y la conversión del amoníaco, potencialmente tóxico, en urea para facilitar su eliminación. En cuanto a los lípidos, participa en la síntesis y degradación de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol, además de producir bilis, indispensable para la digestión

y absorción intestinal de las grasas y las vitaminas liposolubles. Como se resume en la Tabla 1.1, estas funciones convierten al hígado en un órgano esencial para la regulación y el equilibrio del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Tabla 1.1. Trabajo metabólico del hígado.

Carbohidratos	Lípidos	Proteínas
Convierte los carbohidratos a glucosa	Sintetiza y descompone triglicéridos, fosfolípidos y colesterol según sea necesario	Produce aminoácidos no esenciales que escasean.
Depósito de glucógeno	Descompone los ácidos grasos para obtener energía cuando sea necesario.	Elimina de la circulación los aminoácidos que se encuentran en exceso y los convierte en otros aminoácidos.
Descompone el glucógeno y libera glucosa	Empaqueta los lípidos sobrantes y los transporta a otros órganos del cuerpo	Elimina el amoníaco de la sangre y lo convierte en urea para enviarlo a los riñones para su excreción
Descompone la glucosa para obtener energía cuando sea necesario.	Produce bilis para enviarla a la Vesícula biliar para su uso en la digestión de las grasas.	Sintetiza otros compuestos nitrogenados que el cuerpo necesita.
Sintetiza glucosa a partir de aminoácidos y glicerol cuando es necesario	Sintetiza cuerpos cetónicos cuando es necesario	Sintetiza proteínas plasmáticas como los factores de coagulación

Fuente: Adaptado de Canadian Liver Foundation (2015).

Además de sus funciones metabólicas, el hígado constituye un importante órgano de reserva de vitaminas y minerales, cuya disponibilidad regula de acuerdo con las necesidades del organismo. La vitamina A se almacena principalmente en las células estrelladas hepáticas en forma de ésteres de retinilo. El retinol puede esterificarse mediante la acción de la enzima lecitina aciltransferasa, lo que favorece la formación de reservas que posteriormente pueden movilizarse. Este mecanismo contribuye a regular la disponibilidad de vitamina A y a evitar concentraciones circulantes excesivas. Entre sus principales funciones se encuentran su participación en la formación de rodopsina, la regulación de la expresión génica, el funcionamiento adecuado del sistema inmunitario y la movilización de las reservas de hierro necesarias para la eritropoyesis.

La vitamina D también mantiene una estrecha relación funcional con el hígado. Puede originarse en el organismo como colecalciferol o proceder de fuentes alimentarias, incluidas aquellas que aportan ergocalciferol, pero requiere una transformación hepática como parte de su proceso de activación. Esta vitamina participa en el mantenimiento de concentraciones adecuadas de calcio y fosfato, favorece la absorción intestinal de calcio y contribuye a la regulación de su movilización desde el tejido óseo. De esta manera, la función hepática resulta relevante no solo para su metabolismo, sino también para el mantenimiento de la homeostasis mineral.

La vitamina E comprende un conjunto de compuestos con importante actividad antioxidante que pueden almacenarse tanto en el hígado como en el tejido adiposo. Su función se relaciona principalmente con la protección de las estructuras celulares frente al daño oxidativo, al limitar la propagación de

reacciones mediadas por radicales libres y contribuir a preservar otros compuestos susceptibles a la oxidación, entre ellos la vitamina A. Por su parte, la vitamina K desempeña un papel fundamental en la coagulación sanguínea, debido a su participación como cofactor en procesos necesarios para la adecuada función de los factores de coagulación II, VII, IX y X.

La vitamina B12 o cobalamina se obtiene principalmente a partir de alimentos de origen animal y posee una importante capacidad de almacenamiento corporal. El organismo puede mantener reservas de aproximadamente 2 a 5 mg, una proporción considerable de las cuales se localiza en el hígado. Esta vitamina participa en procesos esenciales como la síntesis de ADN, el mantenimiento de la función neurológica y la formación normal de glóbulos rojos, en estrecha relación con otros micronutrientes involucrados en la hematopoyesis (Speller, 2023).

El hígado también desempeña una función fundamental en el almacenamiento y la regulación de minerales, particularmente del hierro y el cobre. En el caso del hierro, sus concentraciones corporales deben mantenerse dentro de límites estrictos debido a que tanto su deficiencia como su acumulación excesiva pueden ocasionar alteraciones fisiológicas. Una parte importante del hierro se almacena en el hígado, principalmente en los hepatocitos, asociado a la ferritina, proteína que permite mantenerlo en una forma de reserva disponible para las necesidades del organismo.

Cuando existe una sobrecarga importante de hierro y la capacidad de almacenamiento mediante ferritina resulta insuficiente, una proporción creciente puede acumularse en forma de hemosiderina. Esta

constituye una forma de almacenamiento menos fácilmente movilizable. Por tanto, el equilibrio entre captación, almacenamiento, utilización y liberación del hierro resulta esencial para mantener su homeostasis. Como se representa en la Figura 1.3, el hígado ocupa una posición central dentro de estos procesos de metabolismo y almacenamiento del hierro.

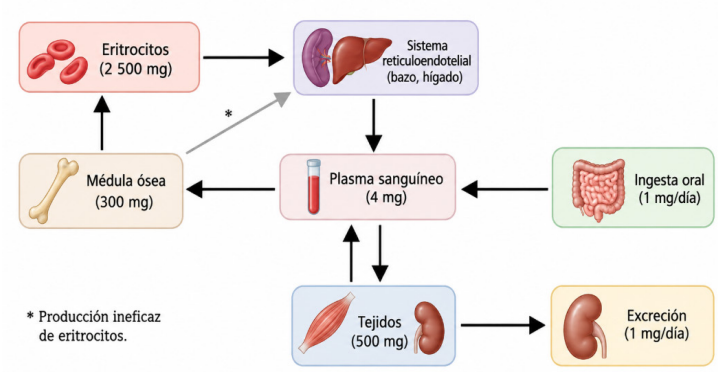


Figura 1.3. Resumen del metabolismo y almacenamiento del hierro.

Fuente: adaptada de Virely (2023).

1.2. Bilis, ácidos biliares y regulación metabólica en el eje intestino-hígado

La biosíntesis de novo de los ácidos biliares (AB) ocurre principalmente en el hígado, donde se forman los ácidos biliares primarios, entre ellos el ácido cólico (AC) y el ácido quenodesoxicólico (CDCA). Posteriormente, estos se conjugan principalmente con glicina o taurina, proceso que aumenta su solubilidad y facilita su secreción hacia la bilis. Después de las comidas, la contracción de la vesícula biliar favorece su liberación hacia el duodeno, donde participan en la digestión y absorción de los lípidos y otros componentes de la dieta (Portincasa et al., 2008).

Una vez en el intestino, los ácidos biliares primarios pueden ser transformados por la microbiota intestinal en ácidos biliares secundarios. La mayor parte de

estos compuestos se reabsorbe, principalmente en el íleon, y retorna al hígado a través de la circulación portal, completando así la circulación enterohepática. Solo una pequeña proporción se elimina a través de las heces, por lo que este mecanismo permite conservar y reutilizar eficientemente el conjunto de ácidos biliares del organismo (Ridlon et al., 2006).

Los ácidos biliares intestinales no solo intervienen en la digestión y absorción del colesterol, los triglicéridos y las vitaminas liposolubles, sino que también actúan como importantes moléculas de señalización. Entre sus principales mecanismos se encuentra la activación del receptor farnesoide X (FXR) y del receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G 1 (GPBAR1), también denominado TGR5. Estos receptores se expresan en diferentes tejidos y participan en la regulación de la expresión génica, la proliferación celular y el metabolismo de los lípidos y la glucosa. De esta manera, los ácidos biliares desempeñan funciones que trascienden su participación tradicional en los procesos digestivos (Zhou & Hylemon, 2014).

La activación de FXR y TGR5 permite comprender parte de la relación existente entre la circulación enterohepática de los ácidos biliares y la regulación metabólica. Estas vías de señalización participan en diversos mecanismos relacionados con el metabolismo lipídico y glucídico, lo que evidencia la importancia de los ácidos biliares como mediadores de la comunicación entre el hígado, el intestino y otros tejidos metabólicamente activos (Zhou & Hylemon, 2014).

Asimismo, los ácidos biliares desempeñan un papel relevante en el eje intestino-hígado y se relacionan con la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria, la proliferación de las células epiteliales, la composición y actividad de la microbiota intestinal y determinados mecanismos de regulación de la

expresión génica. También se ha descrito su participación en procesos vinculados con la homeostasis del colesterol, entre ellos la excreción transintestinal y el transporte inverso de colesterol (Dossa et al., 2016; Zhu et al., 2016). Como se representa en la Figura 1.4, la síntesis hepática, la transformación intestinal, la reabsorción y el retorno de los ácidos biliares al hígado constituyen un sistema integrado en el que estos compuestos ejercen funciones digestivas y de señalización a través de sus principales receptores.

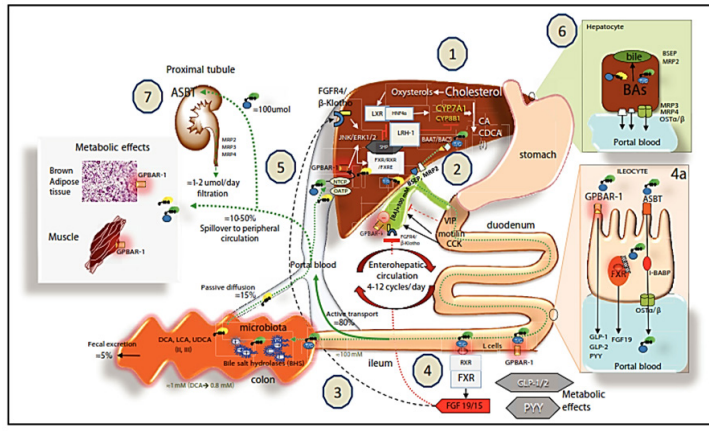


Figura 1.4. Biosíntesis, circulación enterohepática y función de los ácidos biliares a través de sus receptores en el hígado y el intestino.

Fuente: adaptada de Inagaki et al. (2005); y Ory (2004).

En el hígado, los ácidos biliares primarios, principalmente el ácido cólico (CA) y el ácido quenodesoxicólico (CDCA), se sintetizan a partir del colesterol. En este proceso interviene inicialmente la colesterol 7α-hidroxilasa (CYP7A1), enzima limitante de la vía clásica de síntesis de ácidos biliares, junto con otras enzimas como CYP8B1. La vía alternativa involucra, entre otras enzimas, a CYP27A1. Posteriormente, los ácidos biliares se conjugan con taurina o glicina mediante la participación de enzimas como la sintetasa de ácidos biliares-CoA

(BACS) y la N-aciltransferasa de ácidos biliares-CoAácidos (BAAT). Una vez conjugados, son secretados hacia la bilis principalmente mediante la bomba de exportación de sales biliares (BSEP). Por su parte, la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) interviene en la secreción canalicular de diversos compuestos orgánicos, entre ellos conjugados de bilirrubina y glutatión.

La bilis producida por el hígado se almacena y concentra en la vesícula biliar mediante la absorción de agua y electrolitos. Su liberación hacia el duodeno ocurre periódicamente tanto durante el ayuno como después de la ingestión de alimentos. Durante el ayuno pueden producirse contracciones parciales de la vesícula relacionadas con el complejo motor migratorio y reguladas por mecanismos neurales y hormonales, entre ellos la actividad vagal y la motilina. Después de las comidas, la colecistoquinina constituye uno de los principales estímulos para la contracción vesicular y la liberación de bilis hacia el duodeno. Estos procesos se alternan con períodos de relajación y llenado de la vesícula biliar, en los que también participan mediadores como el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

La mayor parte de los ácidos biliares secretados hacia el intestino se recupera mediante la circulación enterohepática. Más del 95 % se reabsorbe, fundamentalmente en el íleon terminal, mientras que la fracción restante alcanza el colon, donde la microbiota intestinal puede transformarla en ácidos biliares secundarios. Parte de estos productos también puede reabsorberse mediante difusión pasiva y retornar al hígado a través de la circulación portal. Como consecuencia de este eficiente sistema de recuperación, solo una pequeña proporción del conjunto de ácidos biliares se elimina diariamente a través de las heces.

Al alcanzar el íleon terminal, los ácidos biliares también ejercen funciones de señalización mediante la activación del receptor farnesoide X (FXR). Esta activación incrementa la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) en humanos, equivalente funcional de FGF15 en ratones. El FGF19 alcanza la circulación portal y participa en la regulación de la función hepática y vesicular. Paralelamente, la activación intestinal del receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G 1 (GPBAR1/TGR5) favorece la liberación de mediadores como el péptido YY (PYY), el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2), relacionados con diferentes efectos metabólicos sobre la homeostasis de la glucosa, el tejido adiposo y el músculo.

El FGF19 circulante actúa sobre el complejo formado por el receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) y β-Klotho en el hígado, activando vías de señalización intracelular que contribuyen a inhibir la expresión de CYP7A1 y CYP8B1 y, en consecuencia, a regular la síntesis hepática de ácidos biliares. Este mecanismo actúa de manera coordinada con la vía inhibitoria FXR-SHP. A su vez, los ácidos biliares retornan al hepatocito desde la circulación portal mediante transportadores como el polipéptido cotransportador de taurocolato dependiente de sodio (NTCP) y miembros de la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP). En el hepatocito, los ácidos biliares pueden actuar como ligandos fisiológicos de FXR, que regula la expresión de diferentes genes mediante su interacción con el receptor X de retinoides (RXR).

Una pequeña fracción de los ácidos biliares puede alcanzar la circulación sistémica y ser filtrada por los riñones. En el túbulo proximal existen mecanismos especializados de recuperación, entre ellos el

transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT), que contribuyen a limitar su pérdida urinaria. En este proceso también participan diferentes transportadores de la familia de proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos, lo que demuestra que la homeostasis de los ácidos biliares depende de mecanismos coordinados de síntesis, secreción, reabsorción, transporte y eliminación.

La bilis es una secreción compleja formada principalmente por agua, electrolitos, ácidos biliares, fosfolípidos, colesterol, bilirrubina conjugada y otras sustancias orgánicas. El hígado produce diariamente varios cientos de mililitros de bilis, una parte de cuyos componentes participa repetidamente en la circulación enterohepática. Además de facilitar la digestión y absorción de los lípidos y de las vitaminas liposolubles, la secreción biliar constituye una importante vía para la eliminación de colesterol, bilirrubina y diferentes compuestos liposolubles. Los pigmentos biliares contribuyen, asimismo, a la coloración característica de la bilis. Como se sintetiza en la Figura 1.5, la composición de esta secreción refleja tanto su función digestiva como su participación en los mecanismos de excreción y homeostasis hepatobiliar.

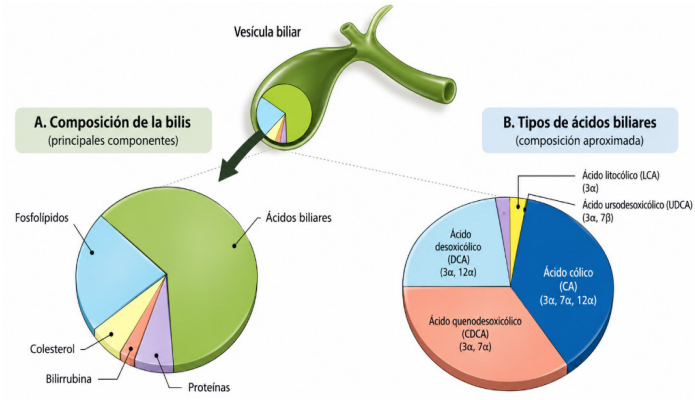


Figura 1.5. Composición de la bilis.

Fuente: Adaptado de Di Ciaula et al. (2017).

La señalización de los ácidos biliares también interviene en la regulación de la ingesta de alimentos, el balance energético y el peso corporal, particularmente mediante su interacción con diferentes vías metabólicas y con la secreción de hormonas gastrointestinales. En este sentido, las modificaciones en la composición y señalización de los ácidos biliares pueden repercutir tanto en el aprovechamiento de los nutrientes como en los mecanismos que regulan la homeostasis energética. Estas acciones amplían su función más allá de la digestión de los lípidos y evidencian su participación en la comunicación metabólica entre el intestino, el hígado y otros tejidos.

La modificación experimental de la síntesis de ácidos biliares ha permitido comprender mejor estos mecanismos. En modelos animales, la inactivación de CYP8B1 altera la composición del conjunto de ácidos biliares y reduce la presencia de especies 12α-hidroxiladas, como el ácido cólico. Estos cambios se han relacionado con modificaciones en la absorción intestinal de lípidos, la ingesta energética y la regulación del peso corporal. En conjunto, estos hallazgos respaldan la importancia de los ácidos biliares endógenos en la digestión y absorción de las grasas y muestran que las alteraciones de su composición y señalización pueden repercutir sobre el equilibrio energético y el peso corporal (Bertaggia et al., 2017; Higuchi et al., 2020).

1.3. Regeneración y respuesta del hígado ante el daño

El hígado posee una capacidad regenerativa excepcional entre los órganos sólidos y puede recuperar su masa funcional después de una pérdida significativa de tejido. Este proceso no implica simplemente la reparación de la zona lesionada, sino una respuesta coordinada destinada

a restablecer una relación adecuada entre la masa hepática y las necesidades metabólicas del organismo. A diferencia de otros órganos sólidos, como los pulmones, los riñones y el páncreas, cuya adaptación a la pérdida de tejido depende en mayor medida de mecanismos compensatorios, el hígado puede activar una intensa respuesta proliferativa de sus células remanentes. En este proceso intervienen diferentes citocinas y factores de crecimiento que coordinan la activación, proliferación y posterior terminación de la respuesta regenerativa. Entre estos mediadores destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina 6 (IL-6), cuya participación en las primeras fases de la regeneración hepática se representa en la Figura 1.6.

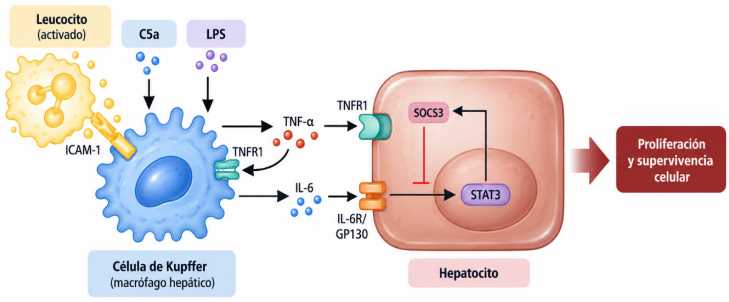


Figura 1.6. Regulación y función del TNF-α y la IL-6 en la regeneración hepática.

Fuente: adaptada de Böhm et al. (2010).

Tras la hepatectomía parcial (HP), la expresión de TNF-α e IL-6 se induce en las células de Kupffer por acción del LPS, el componente del complemento C5a y la activación de ICAM-1 mediada por leucocitos. El TNF-α potencia aún más la expresión de IL-6 mediante la activación del TNFR1. La IL-6 transmite señales a través de un complejo formado por la GP130 y el receptor de IL-6 expresado por los hepatocitos. Esto da lugar a la activación de STAT3 y la posterior producción de SOCS3 (retroalimentación negativa). La activación de STAT3 induce la proliferación de hepatocitos y mejora la supervivencia tras la HP.

La actividad regenerativa de los hepatocitos y los colangiocitos se caracteriza generalmente por el mantenimiento de su identidad celular. Sin embargo, cuando la regeneración de uno de estos tipos celulares se encuentra comprometida, pueden activarse mecanismos de plasticidad celular que contribuyen a restaurar el tejido hepático. Los modelos experimentales de repoblación hepática han demostrado, además, la extraordinaria capacidad proliferativa de los hepatocitos. En condiciones fisiológicas, no obstante, la renovación celular del hígado es relativamente lenta y las diferentes regiones del lobulillo hepático participan en el mantenimiento de las poblaciones de hepatocitos y colangiocitos (Bohm et al., 2010).

Los hepatocitos representan más del 80 % de la masa hepática y realizan gran parte de las funciones metabólicas necesarias para mantener la homeostasis del organismo (Fausto et al., 2006). Después de una hepatectomía parcial se desencadena rápidamente una secuencia coordinada de acontecimientos intracelulares que prepara a estas células para ingresar en el ciclo celular. En modelos experimentales con ratas, el dominio intracelular de Notch (NICD) y la β-catenina pueden desplazarse hacia el núcleo de los hepatocitos durante los primeros minutos posteriores a la intervención, mientras que MET, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) también participan tempranamente en la activación de las vías relacionadas con la respuesta regenerativa.

La regeneración hepática también implica modificaciones rápidas y prolongadas de la expresión génica. Se ha descrito que más de un centenar de genes modifican su expresión durante las primeras horas posteriores a una hepatectomía

parcial y que estos cambios pueden mantenerse, con variaciones temporales, durante varios días (Romero-Gallo et al., 2005). Esta respuesta molecular permite coordinar la proliferación celular con las necesidades funcionales del hígado durante la recuperación de su masa.

La terminación de la respuesta regenerativa es igualmente importante para evitar una proliferación excesiva. En este proceso intervienen mecanismos inhibitorios mediados por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y otras moléculas relacionadas. En modelos experimentales se ha observado que las alteraciones de la señalización de TGF-β pueden acompañarse de una proliferación acelerada de los hepatocitos durante las primeras etapas de la regeneración. Posteriormente, el incremento de la expresión de activina A y de su receptor tipo II, junto con la persistencia de la señalización mediada por SMAD, sugiere la existencia de mecanismos compensatorios que contribuyen a limitar la proliferación y favorecer la finalización ordenada del proceso regenerativo (Oe et al., 2004). Como se representa en la Figura 1.7, TGF-β y activina pueden ejercer funciones complementarias en la regulación de las etapas finales de la regeneración hepática.

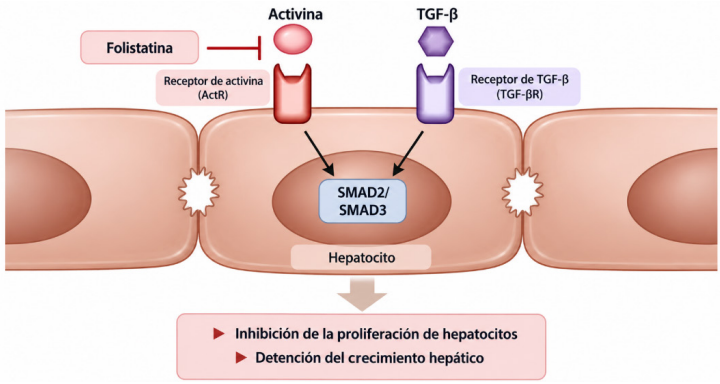


Figura 1.7. Posibles funciones colaborativas del TGF-β y la activina en la finalización de la regeneración hepática.

Fuente: adaptada de Böhm et al. (2010).

La activina A y el TGF-β participan en la regulación de la proliferación de los hepatocitos mediante la activación de sus respectivos complejos receptores. Esta señalización conduce a la activación de SMAD2 y SMAD3, proteínas intracelulares que intervienen en la inhibición de la proliferación celular y contribuyen a la finalización de la respuesta regenerativa. La actividad de la activina A, a su vez, puede ser inhibida por la folistatina, una glicoproteína secretada que se une a la activina y limita su actividad biológica. Al reducir esta señal inhibitoria sobre la proliferación de los hepatocitos, la folistatina puede favorecer la progresión de la regeneración hepática.

Las activinas pertenecen a la superfamilia del TGF-β y ejercen sus efectos mediante complejos receptores constituidos por receptores de tipo I y tipo II, diferentes de los utilizados directamente por el TGF-β. La activina A constituye una de las formas más estudiadas, aunque en los mamíferos también se han identificado otras variantes, entre ellas las activinas AB, B, C y E (Werner & Alzheimer, 2006). Las activinas C y E presentan una expresión importante en el hígado; sin embargo, estudios experimentales realizados en ratones deficientes en estas proteínas no evidenciaron alteraciones significativas en el desarrollo hepático ni en la regeneración posterior a una hepatectomía parcial, lo que sugiere la existencia de mecanismos compensatorios dentro de esta familia de moléculas (Lau et al., 2000).

El hígado dispone de múltiples mecanismos celulares y moleculares para responder a diferentes formas de lesión y recuperar su masa funcional. Ante una pérdida aguda de tejido, como la producida por una hepatectomía parcial, se activa una respuesta coordinada en la que intervienen citocinas, factores de crecimiento, vías de señalización intracelular y mecanismos reguladores de la proliferación. La interacción entre señales estimuladoras e

inhibitorias permite que la regeneración avance de manera controlada y que, una vez recuperada una masa hepática funcional adecuada, la proliferación celular disminuya progresivamente hasta restablecer la homeostasis del órgano.

1.4. Fatiga y manifestaciones tempranas de alteración hepática

Los mecanismos relacionados con la fatiga en las personas con enfermedad hepática esteatósica y esteatohepatitis son diversos y pueden involucrar alteraciones metabólicas, inflamatorias y neurofisiológicas. El hígado desempeña un papel relevante en este proceso debido a su participación central en el almacenamiento, la producción y la liberación de los sustratos necesarios para la generación de energía. Además, responde de manera dinámica a señales metabólicas que regulan la captación, transformación y liberación de estos sustratos de acuerdo con las necesidades energéticas del organismo (Gerber et al., 2019).

Los factores metabólicos que pueden contribuir a la aparición de fatiga comprenden diferentes etapas del aprovechamiento energético, desde la absorción intestinal de nutrientes y su transporte a través de la circulación portal hasta su procesamiento y almacenamiento hepático y posterior distribución hacia tejidos con elevadas necesidades energéticas, como el músculo y el cerebro. La alteración de alguno de estos procesos puede afectar la disponibilidad y utilización de energía. La inflamación, ya sea asociada con el desarrollo o con la progresión de la enfermedad hepática crónica, también puede contribuir a la fatiga; sin embargo, su presencia no permite considerarla por sí sola como una causa directa de este síntoma.

La fatiga constituye una manifestación frecuente de la enfermedad hepática crónica y puede afectar de

manera considerable el bienestar y la calidad de vida de los pacientes (Poynard et al., 2002). Se ha descrito en diferentes enfermedades hepáticas, entre ellas la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, las enfermedades hepáticas colestásicas y otras formas de enfermedad hepática crónica. Asimismo, se ha observado su presencia en pacientes con enfermedad hepática esteatósica y esteatohepatitis, lo que ha incrementado el interés por comprender los mecanismos metabólicos y sistémicos involucrados en su aparición (Newton, 2010).

En la enfermedad hepática, la fatiga puede presentarse de manera persistente y convertirse en uno de los síntomas que más repercuten sobre las actividades cotidianas. Su presencia se ha documentado especialmente en la colangitis biliar primaria, la cirrosis y la infección crónica por el virus de la hepatitis C. No obstante, la fatiga asociada con la enfermedad hepática constituye un fenómeno complejo y heterogéneo, y no dispone de criterios diagnósticos específicos equivalentes a los establecidos para otros síndromes caracterizados predominantemente por fatiga (Golabi et al., 2017).

Una posible explicación de esta manifestación se relaciona con el papel central del hígado en el metabolismo y la generación de energía. En el estado posprandial, cuando existe una mayor disponibilidad de carbohidratos, el hígado capta y metaboliza glucosa, almacena parte de ella en forma de glucógeno y puede dirigir el exceso de sustratos hacia la síntesis de ácidos grasos. Durante el ayuno, en cambio, contribuye al mantenimiento de la glucemia mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Asimismo, cuando disminuye la disponibilidad de glucosa y se incrementa la movilización de ácidos grasos, el hígado puede producir cuerpos cetónicos que sirven como fuente alternativa de energía para diferentes tejidos (Rui, 2014).

Estos procesos requieren una comunicación constante entre el hígado y los tejidos extrahepáticos. El músculo esquelético y el cerebro representan importantes consumidores de energía, mientras que el tejido adiposo actúa como una de las principales reservas energéticas y el intestino proporciona gran parte de los sustratos procedentes de la alimentación. La coordinación entre estos órganos depende de mecanismos hormonales y neuronales. La insulina favorece la captación y utilización de glucosa y promueve procesos como la glucólisis y la lipogénesis, al tiempo que inhibe la producción hepática de glucosa. El glucagón ejerce acciones contrarreguladoras y favorece la disponibilidad de sustratos energéticos durante períodos de ayuno. A estas señales se suma la participación del sistema nervioso autónomo en la regulación del metabolismo hepático.

La regulación metabólica también depende de factores de transcripción y coactivadores, entre ellos FOXO1 y PGC-1α, que intervienen en el control de genes relacionados con las principales vías metabólicas hepáticas (Rui, 2014). Las alteraciones persistentes de estos mecanismos pueden modificar la producción y utilización de energía y relacionarse con resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y acumulación de grasa en el hígado. En este contexto, la fatiga puede entenderse como una manifestación multifactorial en la que convergen alteraciones del metabolismo energético, señales hormonales, mecanismos inflamatorios y la comunicación entre el hígado y el sistema nervioso. Como se representa en la Figura 1.8, las vías neurales de comunicación entre el hígado y el cerebro forman parte de los mecanismos mediante los cuales el estado metabólico hepático puede transmitir información al sistema nervioso central.

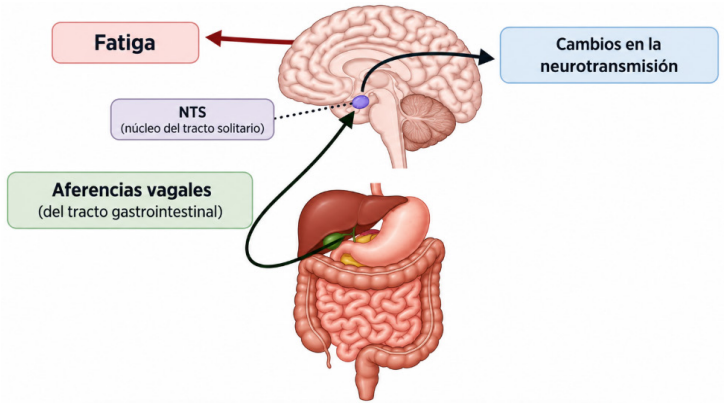


Figura 1.8. Vía de transmisión neural para la señalización del hígado al cerebro.

Fuente: Adaptada de Swain (2006).

Las células de Kupffer participan en la respuesta inflamatoria hepática mediante la liberación de mediadores proinflamatorios, entre ellos citocinas y prostaglandinas. Estas señales pueden estimular las fibras aferentes del nervio vago que inervan el hígado y transmitir información relacionada con el estado inflamatorio del órgano hacia el sistema nervioso central. Los impulsos aferentes alcanzan el núcleo del tracto solitario (NTS), localizado en el tronco encefálico, que funciona como un importante centro de integración y relevo de las señales viscerales. Desde esta región, la información puede proyectarse hacia diferentes áreas cerebrales e influir sobre diversos sistemas de neurotransmisión. De esta manera, la activación persistente de las vías aferentes vagales asociada con la inflamación hepática podría contribuir a modificaciones de la actividad cerebral relacionadas con la aparición de fatiga central.

Los mecanismos precisos mediante los cuales la enfermedad hepática produce alteraciones de la neurotransmisión central y favorece la aparición de fatiga todavía no se encuentran completamente esclarecidos. Sin embargo, se considera que pueden

intervenir vías específicas de comunicación entre el hígado y el cerebro, junto con las consecuencias sistémicas derivadas de la enfermedad hepática crónica. La interacción entre señales inflamatorias, mecanismos neurales, alteraciones metabólicas y la exposición prolongada del organismo a un estado de enfermedad podría modificar la función del sistema nervioso central y contribuir a la persistencia de la fatiga. Esta perspectiva permite comprender la fatiga asociada con la enfermedad hepática como una manifestación multifactorial y no como el resultado de un único mecanismo fisiopatológico.

1.5. Enfermedad hepática esteatósica: bases metabólicas, progresión y riesgo cardiovascular

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se caracteriza por la presencia de esteatosis en más del 5 % de los hepatocitos, en ausencia de un consumo significativo de alcohol y después de excluir otras causas capaces de producir acumulación de grasa en el hígado. Entre estas deben considerarse determinadas enfermedades hepáticas, como las hepatitis virales y la hepatitis autoinmune, así como otras causas secundarias de esteatosis. Tradicionalmente, para esta definición se han utilizado límites de consumo de alcohol de aproximadamente 20 g diarios en las mujeres y 30 g diarios en los hombres (Sheth et al., 1997).

A diferencia de este enfoque basado fundamentalmente en criterios de exclusión, la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) se define a partir de la presencia de esteatosis hepática acompañada de alteraciones metabólicas, sin que sea indispensable excluir de manera absoluta la coexistencia de otras enfermedades hepáticas. Su identificación considera la presencia de condiciones como sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o determinadas

alteraciones indicativas de disfunción metabólica. Por otra parte, la enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol comprende un espectro de alteraciones producidas por la exposición al alcohol, entre las que puede encontrarse inicialmente la esteatosis hepática. Como se resume en la Tabla 1.2, estas denominaciones responden a criterios diferentes y permiten distinguir las principales características utilizadas para definir las distintas formas de enfermedad hepática esteatósica.

Tabla 1.2. Sumario de definiciones.

	NAFLD (Enf de hígado graso no alcohólico)	MAFLD (Enf de hígado graso asociada a enfermedades metabólicas)	ALD (Hígado graso relacionado al alcohol)
Definición	Presencia de esteatosis hepática con exclusión de otras enfermedades hepáticas y consumo excesivo de alcohol.	La presencia de esteatosis sin exclusión de otras enfermedades hepáticas (incluido el consumo de alcohol) requiere la presencia de comorbilidades metabólicas (por ejemplo, diabetes tipo 2).	Esteatosis causada por un mayor consumo de alcohol (20 g/día para las mujeres y 30 g/día para los hombres).
Subclasificaciones	NAFL, NASH	N/A	Hepatitis alcohólica
			Esteatosis asociada´-alcohol
			Esteatohepatitis asociada-alcohol
			Cirrosis asociada-alcohol

Hallazgos histológicos	>5% esteatosis	>5% esteatosis	-
Exclusiones	Excesivo consumo de alcohol	-	-
	Hepatitis viral		
	Hepatitis Autoimmune		

Fuente: Adaptada de Eslam et al. (2020a).

La enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática en un contexto de alteraciones metabólicas y mantiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina, el exceso de aporte energético y la susceptibilidad genética. A diferencia del enfoque tradicional utilizado para definir la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la MAFLD puede coexistir con otras causas de enfermedad hepática, entre ellas la infección crónica por el virus de la hepatitis B y determinadas enfermedades hepáticas autoinmunes. Su creciente importancia clínica y epidemiológica se relaciona con el incremento mundial de trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, condiciones que contribuyen de manera significativa a la acumulación de grasa en el hígado y a la progresión de la enfermedad (Tian & Li, 2025).

La MAFLD constituye una enfermedad hepática crónica de elevada relevancia para la salud pública debido a su frecuencia, su asociación con múltiples alteraciones metabólicas y la posibilidad de progresar hacia formas más graves de daño hepático. Su fisiopatología es compleja y comprende la interacción de diferentes mecanismos,

entre ellos la acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, las alteraciones de la respuesta inmunitaria, la disfunción metabólica y la muerte celular. La persistencia de estos procesos puede favorecer la inflamación, el daño hepatocelular y la progresión de la enfermedad (Chalasani et al., 2018; Jiang et al., 2022).

El metabolismo de la glucosa ocupa un lugar relevante dentro de estos mecanismos. Las dietas caracterizadas por un consumo elevado de carbohidratos simples, particularmente fructosa y sacarosa, pueden favorecer alteraciones metabólicas asociadas con la acumulación hepática de lípidos (Basaranoglu et al., 2015). La exposición persistente a concentraciones elevadas de estos sustratos puede aumentar el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial, procesos relacionados con la glucotoxicidad. Experimentalmente, la exposición mantenida a concentraciones elevadas de glucosa, fructosa o sacarosa se ha relacionado con alteraciones de la sensibilidad a la insulina y del metabolismo hepático (Pagliassotti et al., 1996).

La resistencia a la insulina puede acompañarse de alteraciones en diferentes componentes de su vía de señalización, incluidos el receptor de insulina y el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1). Cuando estas alteraciones persisten, especialmente en condiciones metabólicas crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, pueden favorecer el estrés oxidativo, la inflamación y el estrés del retículo endoplasmático, además de contribuir a modificaciones de la lipogénesis de novo y del almacenamiento de lípidos en los hepatocitos (Mozzini et al., 2015). Como se sintetiza en la Figura 1.9, la interacción entre el metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina, la lipogénesis de novo y el estrés celular

constituye uno de los componentes implicados en el desarrollo y la progresión de la MAFLD.

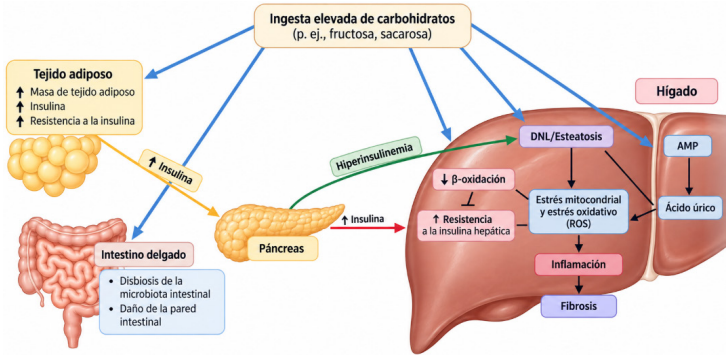


Figura 1.9. Descripción general del metabolismo de la glucosa en la MAFLD.

Fuente: Adaptada de Habibullah et al. (2024).

La inflamación crónica de bajo grado asociada con la glucotoxicidad constituye uno de los mecanismos que vinculan la enfermedad hepática esteatósica con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. En este proceso intervienen diferentes vías de señalización inflamatoria, entre ellas la del factor nuclear kappa B (NF-κB) y la cinasa N-terminal de c-Jun (JNK), cuya activación puede alterar la señalización de la insulina y favorecer la persistencia de la disfunción metabólica (Ashraf & Sheikh, 2015). Estas respuestas se relacionan con mediadores proinflamatorios como la interleucina 1β (IL-1β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), así como con marcadores sistémicos de inflamación, entre ellos la proteína C reactiva, cuyas concentraciones pueden encontrarse elevadas en personas con diabetes mellitus tipo 2 (Donath & Shoelson, 2011).

La alteración persistente de estas vías metabólicas e inflamatorias también puede favorecer la lipogénesis de novo mediante la activación de mecanismos que incrementan la expresión de enzimas lipogénicas. Como consecuencia, aumenta la síntesis hepática de

ácidos grasos y triglicéridos, lo que contribuye a la acumulación de lípidos en los hepatocitos y puede agravar la resistencia a la insulina. Se establece así un círculo de retroalimentación entre la alteración de la señalización insulínica, la acumulación de grasa hepática y la disfunción metabólica (Ren et al., 2012).

La progresión de la enfermedad comprende varios mecanismos estrechamente interrelacionados. La resistencia a la insulina favorece una mayor lipólisis en el tejido adiposo y aumenta el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado. Paralelamente, el exceso de carbohidratos disponibles, especialmente cuando existe una elevada ingesta de azúcares simples, puede estimular la lipogénesis de novo y aumentar todavía más la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. La combinación de un mayor aporte de ácidos grasos y una síntesis lipídica elevada contribuye al desarrollo y mantenimiento de la esteatosis hepática.

Cuando la acumulación de determinadas especies lipídicas supera la capacidad del hepatocito para almacenarlas, metabolizarlas o exportarlas de manera segura, pueden aparecer fenómenos de lipotoxicidad y disfunción mitocondrial. El incremento de especies reactivas de oxígeno favorece el estrés oxidativo y el daño celular, lo que a su vez activa mecanismos inflamatorios. En este contexto, las células de Kupffer y otras células del sistema inmunitario participan en la producción de mediadores proinflamatorios que pueden intensificar la lesión hepatocelular y favorecer la transición desde la esteatosis hacia formas inflamatorias de la enfermedad.

La persistencia del daño y de la inflamación puede activar las células estrelladas hepáticas y estimular

la producción y acumulación de componentes de la matriz extracelular, particularmente colágeno. Este proceso conduce progresivamente al desarrollo de fibrosis y, cuando la agresión se mantiene durante períodos prolongados, puede producir una alteración considerable de la arquitectura hepática y favorecer la evolución hacia cirrosis y sus complicaciones.

El eje intestino-hígado constituye otro componente relevante de este proceso fisiopatológico. Las alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal y el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal pueden facilitar el paso de productos microbianos hacia la circulación portal. Al alcanzar el hígado, estos componentes pueden activar respuestas inmunitarias e inflamatorias y contribuir a mantener o intensificar el daño hepático. De esta manera, la progresión de la enfermedad no depende de un único mecanismo, sino de la interacción entre resistencia a la insulina, acumulación lipídica, lipotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación, alteraciones del eje intestino-hígado y fibrogénesis.

Las consecuencias de estas alteraciones trascienden el hígado y se relacionan estrechamente con el riesgo cardiometabólico. En el Estudio del Corazón de Framingham, el seguimiento de 1051 participantes mostró asociaciones entre la presencia de grasa hepática y el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico, lo que respalda la existencia de relaciones bidireccionales entre la enfermedad hepática esteatósica y diferentes alteraciones metabólicas y cardiovasculares (Ma et al., 2017). Como se sintetiza en la Figura 1.10, los mecanismos fisiopatológicos responsables de la acumulación de grasa y del daño hepático se encuentran estrechamente vinculados con procesos que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

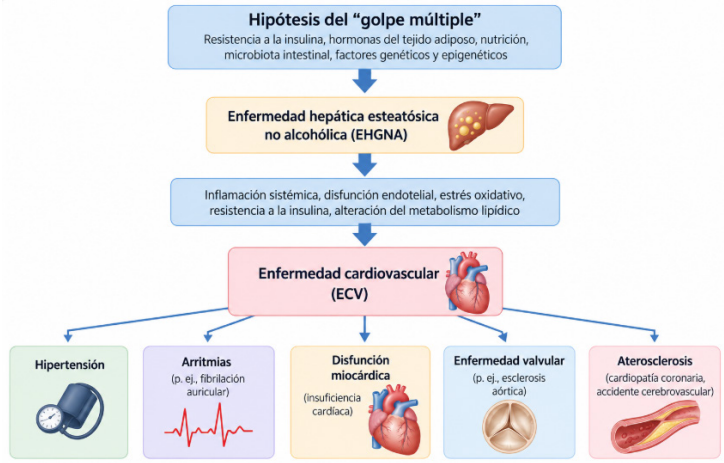


Figura 1.10. Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad hepática esteatósica y su asociación con las enfermedades cardiovasculares.

Fuente: Adaptada de Hassen et al. (2022).

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un trastorno de elevada prevalencia estrechamente relacionado con las alteraciones que conforman el síndrome metabólico. Su evolución presenta una considerable heterogeneidad entre los individuos, tanto en la gravedad del daño hepático como en la velocidad de progresión de la enfermedad, de manera que algunos pacientes pueden mantener formas relativamente estables durante períodos prolongados, mientras que otros desarrollan fibrosis progresiva y formas más avanzadas de enfermedad hepática (McPherson et al., 2015).

Sin embargo, considerar la NAFLD exclusivamente desde una perspectiva hepática limita la comprensión de sus consecuencias clínicas. Esta enfermedad se encuentra estrechamente relacionada con alteraciones metabólicas y manifestaciones extrahepáticas que pueden influir considerablemente en el pronóstico de los pacientes. Entre ellas, la enfermedad cardiovascular

(ECV) adquiere especial importancia por constituir una de las principales causas de morbimortalidad en esta población. También se han descrito neoplasias malignas extrahepáticas y complicaciones directamente relacionadas con la progresión de la enfermedad hepática (Angulo et al., 2015).

La asociación entre la NAFLD y el riesgo cardiovascular puede comprenderse, en parte, por su estrecha relación con los principales componentes del síndrome metabólico. La obesidad abdominal, la hipertensión arterial, la dislipidemia aterogénica, la resistencia a la insulina y las alteraciones de la glucemia son frecuentes en estos pacientes y contribuyen al incremento del riesgo cardiometabólico. No obstante, la relación entre la enfermedad hepática esteatósica y la ECV no debe interpretarse únicamente como consecuencia de la coexistencia de estos factores, debido a que diferentes mecanismos metabólicos, inflamatorios y vasculares pueden contribuir a establecer una interacción más compleja entre ambas condiciones.

En este contexto, la NAFLD se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, además de compartir importantes factores de riesgo con otras enfermedades vinculadas al síndrome metabólico, particularmente la diabetes mellitus tipo 2. Esta asociación representa un desafío clínico, ya que la evaluación del paciente no debe limitarse a determinar la magnitud del daño hepático, sino que también debe considerar integralmente su perfil cardiometabólico. Los métodos no invasivos pueden contribuir a identificar a las personas con mayor riesgo de enfermedad hepática avanzada y facilitar una valoración oportuna de las comorbilidades asociadas. Por ello, la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular y metabólico constituye un componente esencial de la estratificación clínica y de las estrategias dirigidas a disminuir el riesgo

de complicaciones en estos pacientes (Hassen et al., 2022).

1.6. Enfermedad hepática asociada al alcohol: metabolismo, mecanismos y progresión

Los alcoholes son compuestos orgánicos caracterizados por la presencia de uno o más grupos hidroxilo (-OH). Entre ellos, el etanol (C_2H_5OH), también denominado alcohol etílico, constituye el principal componente psicoactivo de las bebidas alcohólicas. Estas pueden obtenerse mediante procesos de fermentación y, en el caso de las bebidas destiladas, mediante una etapa posterior de destilación que permite incrementar la concentración de etanol. El alcohol ejerce efectos depresores sobre el sistema nervioso central y su consumo puede producir desde alteraciones agudas de la coordinación, la memoria y el estado de conciencia hasta dependencia y diferentes consecuencias físicas y neuropsiquiátricas cuando la exposición es prolongada (Seitz et al., 2018).

El papel del consumo de alcohol en el desarrollo de la enfermedad hepática se encuentra ampliamente reconocido y comprende un espectro de alteraciones de diferente gravedad. La Clasificación Internacional de Enfermedades incluye dentro de la categoría K70 diferentes formas de enfermedad hepática atribuible al alcohol, entre ellas el hígado graso alcohólico, la hepatitis alcohólica, la fibrosis y esclerosis hepática alcohólica, la cirrosis hepática alcohólica y la insuficiencia hepática alcohólica. Estas manifestaciones no deben interpretarse necesariamente como etapas consecutivas en todos los pacientes, debido a que la evolución clínica depende de la intensidad y duración del consumo, las características individuales y la coexistencia de otros factores capaces de modificar el daño hepático (O'Shea et al., 2010).

El riesgo de enfermedad hepática aumenta particularmente con el consumo elevado y prolongado de alcohol, aunque la relación entre la cantidad consumida y el daño hepático está condicionada por múltiples factores. La enfermedad hepática asociada al alcohol es, por tanto, multifactorial, y su evolución puede verse influida por características metabólicas, nutricionales, genéticas y ambientales. Asimismo, el consumo de alcohol puede interactuar con otras causas de enfermedad hepática y contribuir a acelerar su progresión. Los estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cirrosis, incluso con cantidades relativamente bajas, aunque la magnitud de este riesgo varía según el patrón y la cantidad de consumo y otras características individuales (Roerecke et al., 2016).

Uno de los mecanismos mediante los cuales el alcohol favorece la acumulación de grasa en el hígado se relaciona con sus efectos sobre el tejido adiposo. En condiciones fisiológicas, los adipocitos almacenan energía principalmente en forma de triglicéridos y liberan ácidos grasos cuando aumenta la demanda energética, como ocurre durante el ayuno o el ejercicio. La exposición crónica al alcohol puede alterar esta regulación y favorecer la lipólisis del tejido adiposo, aumentando la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación. Una parte de estos ácidos grasos es captada por el hígado y utilizada para la síntesis de triglicéridos, lo que puede contribuir a incrementar la acumulación de lípidos en los hepatocitos y favorecer el desarrollo de esteatosis hepática (Neuman et al., 2022).

El alcohol también puede modificar la función endocrina del tejido adiposo. Entre estas alteraciones se encuentra la disminución de la producción y secreción de adiponectina, una adipocina relacionada con la regulación del metabolismo

lipídico y la sensibilidad a la insulina. El estrés oxidativo inducido por el metabolismo del etanol, particularmente mediante mecanismos relacionados con el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), puede interferir en la secreción de adiponectina por los adipocitos (Tang et al., 2012). La reducción de esta adipocina puede contribuir a alterar el equilibrio entre la oxidación y la síntesis de ácidos grasos.

Entre los mecanismos metabólicos asociados con la adiponectina se encuentra la regulación de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), enzima fundamental para el transporte de ácidos grasos hacia la mitocondria y su posterior β-oxidación. La adiponectina favorece mecanismos relacionados con la oxidación de ácidos grasos y puede disminuir la actividad de vías lipogénicas en las que intervienen enzimas como la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos. Por tanto, la reducción de la señalización de adiponectina asociada con la exposición al alcohol puede favorecer un entorno metabólico caracterizado por menor oxidación de ácidos grasos y mayor acumulación de lípidos en el hígado (Xu et al., 2001).

En conjunto, la esteatosis asociada al consumo de alcohol resulta de la interacción de diferentes mecanismos que incluyen el aumento del flujo de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo, alteraciones de la oxidación lipídica, cambios en las vías de síntesis de lípidos, estrés oxidativo y modificaciones de la señalización metabólica. La persistencia de estas alteraciones puede favorecer el daño hepatocelular, la inflamación y la progresión hacia formas más avanzadas de enfermedad hepática. Como se sintetiza en la Figura 1.11, estos mecanismos interactúan entre sí y contribuyen al desarrollo y progresión del hígado graso asociado al consumo de alcohol.

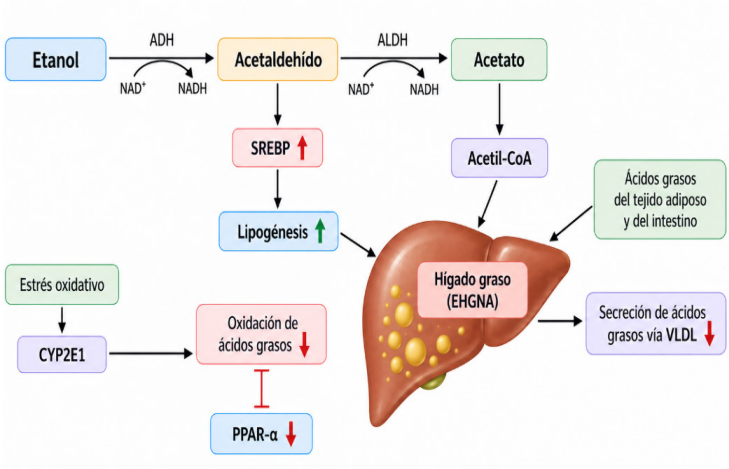


Figura 1.11. Mecanismos implicados en la patogénesis del hígado graso asociado al consumo de alcohol.

Fuente: adaptada de Seitz et al. (2023).

El alcohol altera la homeostasis del metabolismo lipídico mediante diferentes mecanismos que favorecen la acumulación de grasa en el hígado. El etanol se metaboliza principalmente en los hepatocitos, donde la alcohol deshidrogenasa (ADH) lo oxida a acetaldehído, un metabolito altamente reactivo y tóxico. Posteriormente, el acetaldehído es oxidado principalmente en las mitocondrias por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) para formar acetato. Durante estas reacciones se produce nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH), lo que incrementa la relación NADH/NAD^+ y modifica el equilibrio metabólico del hepatocito.

El metabolismo del etanol y, particularmente, la acumulación de acetaldehído y el incremento del NADH contribuyen al desarrollo de la enfermedad hepática asociada al alcohol. La modificación del estado redox celular puede inhibir la β-oxidación de los ácidos grasos y favorecer la síntesis y acumulación de triglicéridos. Además de la vía

de la ADH, el etanol puede oxidarse mediante el sistema microsomal de oxidación del etanol, en el que participa el citocromo P450 2E1 (CYP2E1). La inducción de esta enzima durante la exposición crónica al alcohol favorece la generación de especies reactivas de oxígeno, el estrés oxidativo y el daño de las estructuras celulares.

La susceptibilidad al daño hepático relacionado con el alcohol presenta una considerable variabilidad entre individuos y puede estar condicionada por factores genéticos, biológicos, metabólicos y ambientales. Las alteraciones mitocondriales producidas durante el metabolismo del etanol y sus metabolitos interfieren con diferentes vías responsables de la utilización de los lípidos y contribuyen al desarrollo de esteatosis. Al mismo tiempo, el alcohol puede dificultar el ensamblaje y la secreción de triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que limita la exportación de lípidos desde el hepatocito y favorece su acumulación intracelular.

El consumo crónico de alcohol también puede alterar la composición y la función de la microbiota intestinal y comprometer la integridad de la barrera intestinal. El incremento de la permeabilidad facilita el paso de productos microbianos, como las endotoxinas, hacia la circulación portal y posteriormente al hígado. Estas sustancias pueden activar las células de Kupffer y otras respuestas inmunitarias, promoviendo la liberación de mediadores proinflamatorios. La persistencia de este proceso contribuye al daño hepatocelular, la inflamación y la activación de mecanismos fibrogénicos.

La acumulación hepática de grasa asociada al consumo de alcohol resulta de la interacción entre el metabolismo del etanol, el aumento de la relación $NADH/NAD^+$, la disminución de la oxidación de ácidos grasos, las alteraciones de la lipogénesis y

de la exportación de triglicéridos, el estrés oxidativo y los cambios producidos en el eje intestino-hígado. Estos mecanismos permiten comprender cómo una esteatosis inicialmente reversible puede, cuando persiste la exposición al alcohol y concurren otros factores de susceptibilidad, evolucionar hacia inflamación, fibrosis y formas más avanzadas de enfermedad hepática.

1.7. Hepatitis virales: epidemiología, transmisión, manifestaciones, diagnóstico y prevención

Como se ha señalado anteriormente, el hígado desempeña funciones esenciales relacionadas con el metabolismo y almacenamiento de nutrientes, la eliminación y transformación de diferentes sustancias, el procesamiento de medicamentos y alcohol y la producción de bilis. Debido a su participación en estos procesos, puede verse afectado por diferentes agentes capaces de producir inflamación y daño hepatocelular. Entre las causas de hepatitis se encuentran determinados virus, el consumo excesivo de alcohol, algunos medicamentos, sustancias tóxicas y diversas enfermedades. Dentro de las hepatitis virales, las producidas por los virus de la hepatitis A, B y C se encuentran entre las de mayor relevancia clínica y epidemiológica (CDC, 2025).

Las hepatitis virales representan una causa importante de morbilidad y mortalidad prevenibles y presentan diferencias considerables en sus mecanismos de transmisión, evolución clínica y posibilidades de prevención. Sus factores de riesgo se encuentran relacionados no solo con determinadas exposiciones individuales, sino también con los determinantes sociales de la salud. El acceso limitado a agua potable y condiciones adecuadas de saneamiento puede incrementar particularmente el riesgo de infecciones transmitidas por vía fecal-oral, mientras que la exposición a sangre contaminada, el uso

compartido de material para la inyección de drogas y determinadas prácticas sexuales pueden aumentar el riesgo de otras formas de hepatitis viral (Min & Bolduc, 2025).

Las poblaciones en condiciones de mayor vulnerabilidad pueden presentar, además, una mayor frecuencia de comorbilidades y coinfecciones, entre ellas la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como trastornos relacionados con el consumo de alcohol y otras sustancias. La coexistencia de estos factores puede modificar la evolución de la enfermedad hepática y favorecer una progresión más rápida de la fibrosis y un mayor riesgo de complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular. La identificación de las vías de transmisión y de los grupos con mayor exposición resulta, por tanto, fundamental para orientar las medidas preventivas, el diagnóstico oportuno y las intervenciones de salud pública (Min & Bolduc, 2025). Como se resume en la Figura 1.12, en el caso de la hepatitis A existen diferentes condiciones y exposiciones que pueden incrementar la probabilidad de infección.



Figura 1.12. Factores de riesgo para la hepatitis A.

Fuente: Adaptada de Migueres et al. (2021).

Existen cinco virus hepatotrópicos primarios responsables de las principales formas de hepatitis viral: el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) y el virus de la hepatitis E (VHE). Cada uno presenta características virológicas, mecanismos de transmisión, patrones epidemiológicos y formas de evolución clínica particulares. Mientras algunas de estas infecciones producen fundamentalmente cuadros agudos y autolimitados, otras pueden evolucionar hacia formas crónicas y ocasionar complicaciones hepáticas de considerable gravedad.

Con menor frecuencia, la hepatitis viral también puede presentarse como consecuencia de infecciones producidas por virus que no poseen al hígado como principal órgano diana. Entre estos se encuentran el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus del herpes simple (HSV) y el virus de la varicela-zóster (VZV). Aunque estos agentes pueden ocasionar alteraciones hepáticas, la hepatitis clínicamente significativa asociada con ellos es menos frecuente en individuos inmunocompetentes y adquiere especial relevancia en determinadas condiciones clínicas, particularmente cuando existe inmunosupresión (Wang & Xie, 2022). Como se sintetiza en la Tabla 1.3, los cinco virus hepatotrópicos primarios presentan diferencias importantes en sus características epidemiológicas, virológicas y clínicas.

Tabla 1.3. Resumen de las características epidemiológicas, virológicas y clínicas de los virus hepatotrópicos primarios.

Caracteristicas de los Tipo de Virus	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Familia	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	Hepeviridae
Caracteristicas Genoma	Quasi-enveloped, ssRNA, ~7.5 kb	Enveloped, partial dsDNA, ~3.2 kb	Enveloped, ssRNA, ~9.6 kb	Enveloped, ssRNA, ~1.7 kb (requires HBV for replication)	Quasi-enveloped, ssRNA, ~7.2 kb
Primer descubrimiento	1973	1965	1989	1977	1983
Prevalencia	1.4–1.5 millón anual	350 millón crónicamente infectado	58 millón crónicamente infectado	10–20 millón co-infectado con HBV	20 millón casos anual

Ruta Transmisión	Fecal-oral	Sangre, contacto sexual, perinatal	Sangre, consumo de drogas por vía intravenosa, contacto sexual	Sangre, contacto sexual, perinatal (requiere coinfección por VHB)	Transmisión fecal-oral, zoonótica (genotipos 3, 4), de madre a hijo.
Tipe de hepatitis	Aguda	Aguda, crónica	Aguda, crónica	Aguda, crónica (con HBV)	Aguda, crónica
Síntomas Clínicos	Ictericia, náuseas, dolor abdominal, fatiga, pérdida de apetito	Ictericia, fatiga, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular	Fatiga, ictericia, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC)	Exacerbación de los síntomas del VHB, progresión rápida a cirrosis, CHC	Ictericia, fatiga, dolor abdominal, más intenso en mujeres embarazadas.
Diagnostico	Serológico (IgM anti-HAV), PCR	Serológico (HBsAg, anti-HBc, HBeAg), PCR	Serológico (anti-HCV), PCR	Serológico (anti-HDV), PCR	Serológico (IgM anti-HEV), PCR
Prevención	Vacunación, mejora del saneamiento	Vacunación, prácticas sexuales seguras, análisis de sangre	Análisis de sangre, prácticas de inyección seguras	Vacunación contra el VHB, prácticas sexuales seguras	Mejoras en el saneamiento y disponibilidad de vacunas en China.

En una persona asintomática con factores de riesgo o sospecha de enfermedad hepática pueden realizarse análisis de sangre para evaluar el estado funcional y detectar posibles alteraciones del hígado. Las pruebas bioquímicas hepáticas incluyen la determinación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina, entre otros parámetros. Las alteraciones de estos marcadores pueden sugerir lesión hepatocelular, colestasis u otros trastornos hepáticos; sin embargo, por sí solas no permiten establecer la etiología específica de la enfermedad.

Cuando existe sospecha de hepatitis viral, el diagnóstico requiere pruebas específicas seleccionadas de acuerdo con el virus investigado y el contexto clínico. Las pruebas serológicas permiten detectar determinados antígenos o anticuerpos relacionados con los virus de las hepatitis A, B, C, D y E, mientras que las pruebas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pueden emplearse para detectar y, en determinados casos, cuantificar el material genético viral. La combinación e interpretación de estos resultados permite identificar el agente responsable y, particularmente en las hepatitis que pueden persistir, contribuir a establecer las características y evolución de la infección (Sievert, 2023).

1.8. Cirrosis y complicaciones hepatobiliares: etiología, fisiopatología y enfermedad por cálculos biliares

Las enfermedades hepáticas y sus principales complicaciones, entre ellas la cirrosis, la insuficiencia hepática y el carcinoma hepatocelular (CHC), continúan representando un importante problema de salud pública a nivel mundial. Dentro de este conjunto de afecciones, la cirrosis constituye una de las principales causas de mortalidad relacionada con las enfermedades del hígado y representa la

etapa avanzada de diferentes procesos de daño hepático crónico (Devarbhavi et al., 2023).

La cirrosis puede desarrollarse como consecuencia de diversas etiologías que producen lesión hepatocelular persistente, inflamación y fibrosis progresiva. Aunque las alteraciones hepáticas compatibles con esta enfermedad han sido reconocidas desde la Antigüedad, su comprensión actual la define como el resultado de un proceso continuo de lesión y reparación en el que la acumulación progresiva de tejido fibroso modifica profundamente la estructura y la función del órgano (Kalo et al., 2021).

Desde el punto de vista histológico, la cirrosis se caracteriza por una alteración difusa de la arquitectura hepática, con formación de nódulos regenerativos rodeados por septos fibrosos. La progresiva sustitución y reorganización del parénquima modifica la disposición normal de los sinusoides y de la circulación intrahepática, aumentando la resistencia al flujo sanguíneo portal. Estas alteraciones estructurales y vasculares favorecen el desarrollo de hipertensión portal y, conjuntamente con la pérdida progresiva de hepatocitos funcionales, contribuyen al deterioro de las funciones metabólicas, sintéticas y depurativas del hígado.

La progresión hacia la cirrosis presenta una considerable variabilidad entre los pacientes y depende de factores como la etiología de la enfermedad, la intensidad y duración de la agresión hepática, la presencia de comorbilidades y la respuesta individual. Por esta razón, la inflamación y la fibrosis crónicas no evolucionan necesariamente hacia cirrosis en todos los pacientes ni lo hacen con la misma velocidad. Una vez establecida, la enfermedad puede permanecer compensada durante un período prolongado o evolucionar hacia descompensaciones y complicaciones que

modifican sustancialmente el pronóstico (Ginès et al., 2021). Como se representa en la Figura 1.13, la evolución clínica de la cirrosis es dinámica y no sigue necesariamente una trayectoria uniforme o predecible.

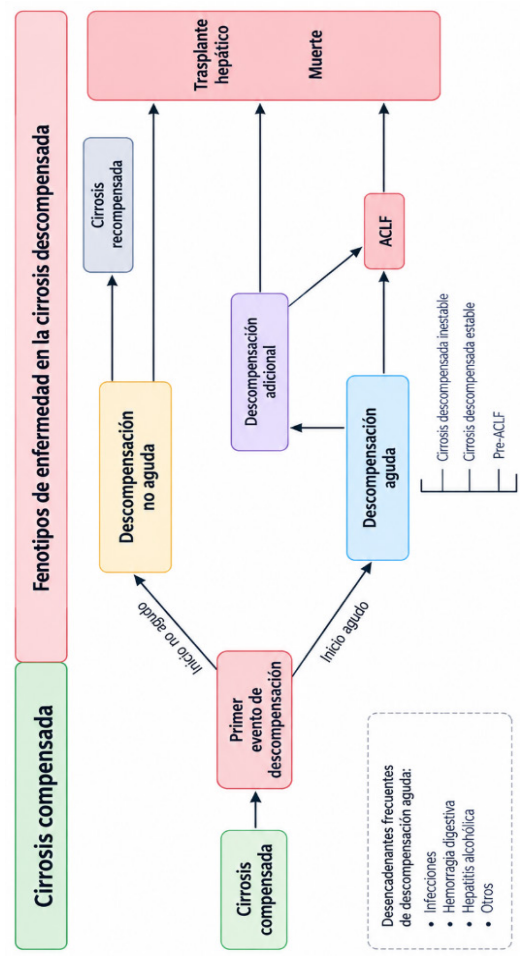


Figura 1.13. Evolución clínica de la cirrosis y sus diferentes trayectorias.

Fuente: adaptada de Battle et al. (2025).

Durante décadas, la aparición de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y el deterioro de la función hepática se ha considerado el principal criterio para distinguir la cirrosis compensada de

la descompensada, constituyendo un punto de inflexión fisiopatológico y pronóstico en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, esta clasificación binaria ha evolucionado hacia una interpretación más dinámica que reconoce diferentes formas y trayectorias de descompensación. Entre ellas se distinguen la descompensación no aguda y la descompensación aguda, que presentan diferencias en sus características clínicas, mecanismos fisiopatológicos y pronóstico (Tonon et al., 2023).

Los pacientes con descompensación no aguda generalmente presentan una respuesta inflamatoria sistémica menos pronunciada que aquellos con formas agudas, aunque pueden mostrar un incremento de biomarcadores relacionados con la muerte celular. Desde el punto de vista pronóstico, esta condición se asocia con una supervivencia inferior a la observada en la cirrosis compensada, pero generalmente más favorable que la correspondiente a la descompensación aguda. Algunos parámetros, como la presencia de ascitis grave, concentraciones elevadas de bilirrubina y alteraciones de biomarcadores relacionados con la muerte celular y la regulación metabólica, entre ellos gasdermina D (GasD), proteína quinasa 3 de serina/treonina que interactúa con el receptor (RIPK3) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), se han relacionado con un mayor riesgo de progresión desde la descompensación no aguda hacia formas agudas (Tonon et al., 2023).

La cirrosis puede ser consecuencia de numerosas enfermedades hepáticas crónicas y, en algunos pacientes, diferentes factores etiológicos pueden coexistir y contribuir conjuntamente a la progresión del daño. La etiología subyacente también influye en las características clínicas y en las comorbilidades asociadas. Por ejemplo, las alteraciones cardiometabólicas son especialmente relevantes en

los pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), mientras que otras etiologías presentan perfiles clínicos y evolutivos diferentes. La identificación de la causa resulta, por tanto, fundamental para orientar el tratamiento, valorar el riesgo de progresión y establecer estrategias dirigidas a prevenir nuevas lesiones hepáticas.

En algunos pacientes no es posible establecer inicialmente una causa específica y la enfermedad se clasifica como cirrosis criptogénica. Parte de estos casos puede presentar características metabólicas compatibles con formas avanzadas de enfermedad hepática esteatósica, por lo que la evaluación etiológica debe considerar los antecedentes clínicos, metabólicos y de exposición del paciente. Además, la coexistencia de varios factores capaces de producir lesión hepática puede acelerar la progresión de la fibrosis y modificar el riesgo de complicaciones. Como se resume en la Tabla 1.4, la cirrosis puede desarrollarse a partir de diferentes etiologías que convergen en mecanismos comunes de lesión crónica, fibrosis y reorganización de la arquitectura hepática.

Tabla 1.4. Etiología de la cirrosis hepática.

1. Enfermedad hepática relacionada con el alcohol
2. Genética y Metabólica
MASLD
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson's
Deficiencia de al-antitripsina
Fibrosis quística
Colestasis intrahepática familiar progresiva
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal
Tirosinemia tipo 1
Enfermedad almacenamiento de Glucógeno tipo IV

La progresión de la enfermedad hepática crónica hacia la cirrosis implica una serie de respuestas desadaptativas frente al daño persistente, entre las que se encuentran la inflamación, la activación de las células estrelladas hepáticas, la fibrogénesis y la angiogénesis. A estos procesos se suman las denominadas lesiones de extinción del parénquima, relacionadas con microtrombosis y oclusión de pequeños vasos intrahepáticos. La interacción de estos mecanismos favorece la sustitución progresiva del tejido hepático funcional por fibrosis y contribuye a la profunda reorganización estructural y vascular característica de la cirrosis (Tsochatzis et al., 2014).

Estos procesos producen importantes alteraciones de la microcirculación hepática. Las células estrelladas activadas adquieren características proliferativas y fibrogénicas y aumentan la producción y depósito de componentes de la matriz extracelular. Paralelamente, las células endoteliales sinusoidales pierden progresivamente sus fenestraciones, favoreciendo la denominada capilarización de las sinusoides. La remodelación vascular resultante modifica el intercambio entre la sangre sinusoidal y los hepatocitos y contribuye a la formación de septos fibrosos, nódulos regenerativos y derivaciones vasculares intrahepáticas, además de favorecer la disfunción del endotelio sinusoidal (DeLeve, 2015).

La resistencia al flujo sanguíneo intrahepático no depende únicamente de las alteraciones estructurales producidas por la fibrosis y la reorganización vascular. También existe un componente dinámico relacionado con el desequilibrio entre los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores que regulan el tono vascular intrahepático. El predominio de las señales vasoconstrictoras aumenta la resistencia vascular y puede modificar de manera significativa la presión portal (Bhathal & Grossman, 1985).

En el hígado cirrótico, las células endoteliales sinusoidales presentan una menor biodisponibilidad de óxido nítrico, un importante mediador de la vasodilatación. Esta alteración se relaciona con una reducción de la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial, cambios en sus mecanismos de activación, deficiencia de determinados cofactores y aumento del estrés oxidativo, que puede favorecer la inactivación del óxido nítrico. La disminución de su disponibilidad limita la capacidad vasodilatadora de la circulación intrahepática y contribuye al incremento de la resistencia vascular (Iwakiri, 2011). Determinadas situaciones agudas, particularmente las infecciones y los estados inflamatorios, pueden intensificar estas alteraciones y favorecer un aumento adicional de la presión portal (Wiest & Groszmann, 2002).

Simultáneamente, aumenta la actividad de diferentes sistemas y mediadores vasoconstrictores, entre ellos la endotelina-1, el tromboxano A_2 y el sistema renina-angiotensina. La combinación de fibrosis, remodelación sinusoidal, disfunción endotelial y alteración del equilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores explica el incremento progresivo de la resistencia vascular intrahepática y constituye uno de los fundamentos fisiopatológicos de la hipertensión portal.

La cirrosis, independientemente de su etiología, se asocia con una elevada carga de morbilidad y mortalidad. La aparición y progresión de la hipertensión portal favorecen complicaciones potencialmente graves y constituyen elementos fundamentales en la transición desde la enfermedad compensada hacia formas descompensadas. Estas complicaciones pueden afectar considerablemente la calidad de vida de los pacientes y aumentar la necesidad de hospitalización y atención especializada. Aunque se han producido importantes

avances en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de la hipertensión portal y sus complicaciones, el manejo de la cirrosis descompensada continúa representando uno de los principales desafíos de la hepatología.

1.9. Enfermedad por cálculos biliares y su relación con la enfermedad hepática esteatósica

La colelitiasis se caracteriza por la formación de cálculos en la vesícula biliar y comparte diferentes factores metabólicos con la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), entre ellos la obesidad, la resistencia a la insulina y determinadas alteraciones del metabolismo lipídico. Se ha descrito una asociación entre la presencia de colelitiasis y la NAFLD, lo que sugiere que ambas condiciones pueden coexistir con mayor frecuencia debido, al menos parcialmente, a mecanismos metabólicos comunes. Sin embargo, la presencia de colelitiasis no debe interpretarse por sí sola como causa directa de la enfermedad hepática esteatósica ni como un indicador independiente de mortalidad en todos los pacientes.

La identificación de colelitiasis en personas con enfermedad hepática esteatósica o con factores de riesgo metabólico puede aportar información adicional durante su evaluación clínica. La relación entre ambas enfermedades debe comprenderse dentro de un contexto multifactorial en el que intervienen la composición de la bilis, el metabolismo del colesterol, la resistencia a la insulina, la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico. Como se representa en la Figura 1.14, la enfermedad por cálculos biliares y la enfermedad hepática esteatósica presentan diferentes mecanismos y factores de riesgo compartidos que pueden explicar su frecuente coexistencia.

Figura 1.14. Enfermedad por cálculos biliares y su asociación con la enfermedad hepática esteatósica.

Fuente: Adaptada de Konyn et al. (2023).

Los cálculos biliares están compuestos principalmente por colesterol, pigmentos biliares y sales de calcio, además de pequeñas cantidades de proteínas y otros componentes. En muchos casos permanecen asintomáticos y pueden detectarse de manera incidental. Las manifestaciones clínicas

suelen aparecer cuando un cálculo obstruye transitoriamente el flujo biliar, lo que puede producir el dolor abdominal característico denominado cólico biliar. Dependiendo de la localización y persistencia de la obstrucción, también pueden desarrollarse diferentes complicaciones del sistema biliar (Njeze, 2013).

De acuerdo con su composición, los cálculos biliares pueden clasificarse principalmente en cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios. Los primeros constituyen el tipo predominante en muchas poblaciones, mientras que los pigmentarios pueden diferenciarse en negros y marrones y contienen una mayor proporción de compuestos derivados de la bilirrubina y sales de calcio. La formación de cálculos de colesterol se relaciona fundamentalmente con la sobresaturación de la bilis con colesterol, la nucleación y crecimiento de cristales y las alteraciones de la motilidad de la vesícula biliar. Cuando la cantidad de colesterol secretada hacia la bilis supera su capacidad de solubilización, este puede precipitar y formar cristales que progresivamente crecen y originan cálculos (Di Ciaula & Portincasa, 2018).

La hipomotilidad vesicular también favorece este proceso, debido a que el vaciamiento insuficiente prolonga la permanencia de una bilis sobresaturada dentro de la vesícula y facilita la nucleación y agregación de cristales de colesterol. Por tanto, la litogénesis no depende de un único mecanismo, sino de la interacción entre la composición de la bilis, la secreción hepática de colesterol, la función motora de la vesícula y otros factores metabólicos y ambientales (Di Ciaula & Portincasa, 2018).

La relación entre los cálculos biliares y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) resulta particularmente relevante debido a que ambas

enfermedades comparten diversos factores de riesgo y mecanismos metabólicos. Se ha descrito una asociación entre ambas condiciones, de manera que los pacientes con NAFLD pueden presentar una mayor frecuencia de enfermedad por cálculos biliares. Entre los mecanismos potencialmente compartidos se encuentran la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y las alteraciones del metabolismo del colesterol y de los lípidos. Asimismo, determinadas características como la edad y el sexo pueden modificar la probabilidad de coexistencia de ambas enfermedades (Slouha et al., 2023).

La asociación entre la enfermedad hepática esteatósica y los cálculos biliares debe comprenderse dentro de un contexto metabólico común y no necesariamente como una relación causal directa. La presencia simultánea de ambas condiciones puede reflejar la interacción de múltiples alteraciones metabólicas que afectan tanto al hígado como al sistema biliar, reforzando la importancia de una valoración integral de los factores de riesgo metabólico en estos pacientes.



02.

Hígado y sistema hepatobiliar: bases funcionales, alteraciones metabólicas y principales enfermedades

Miguel Angel Inocente Camones[1]

Efigenia Monserrate Gonzabay Bravo[2]

Walter Adalberto González García[3]

Lizbeth Samira Sánchez Bazurto[4]

[1] Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle. Perú.

[2] Universidad de Guayaquil. Ecuador.

[3] Investigador privado. Ecuador.

[4] Universidad Internacional del Ecuador. Ecuador.

2.1. Integración metabólica hepática frente a las exposiciones nutricionales y ambientales en el texto e índice

La comprensión contemporánea de la dieta ha trascendido el paradigma clásico centrado exclusivamente en el balance energético y el aporte de macronutrientes y micronutrientes para situarse dentro de un marco más amplio que considera el conjunto de exposiciones relacionadas con la alimentación. Desde esta perspectiva, el exposoma dietario comprende la diversidad de nutrientes, compuestos bioactivos, sustancias químicas, aditivos, contaminantes y productos derivados del procesamiento de los alimentos a los que el organismo se encuentra expuesto de manera dinámica y acumulativa a lo largo de la vida. Estas exposiciones pueden interactuar entre sí y con otros factores ambientales y biológicos, generando respuestas metabólicas cuya magnitud y consecuencias dependen tanto de la naturaleza de los compuestos como de la intensidad, duración y momento de la exposición (Niedzwiecki et al., 2019).

En este contexto, la dieta deja de concebirse únicamente como una fuente de energía y nutrientes y puede interpretarse como un conjunto complejo de señales capaces de modificar diferentes procesos fisiológicos. En el ámbito metabólico, la disponibilidad y composición de los nutrientes influyen sobre la utilización y distribución de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. A nivel celular, determinadas exposiciones pueden modificar la función mitocondrial, la actividad del retículo endoplasmático y los sistemas responsables del equilibrio oxidativo. Paralelamente, diferentes nutrientes y compuestos de origen dietario pueden interactuar con vías de señalización relacionadas con la regulación energética, el metabolismo lipídico y la respuesta inflamatoria. La exposición ambiental y dietaria también puede relacionarse

con modificaciones de mecanismos reguladores de la expresión génica, lo que amplía las posibles consecuencias biológicas de la alimentación más allá de sus funciones nutricionales tradicionales.

El hígado ocupa una posición central dentro de esta interacción debido a su función como órgano metabólico y a su estrecha comunicación con el tracto gastrointestinal. Su localización anatómica y su conexión con la circulación portal determinan que una proporción considerable de las sustancias absorbidas en el intestino alcance el hígado antes de incorporarse plenamente a la circulación sistémica. Esta característica permite que el órgano participe en la transformación, almacenamiento, distribución y eliminación de numerosos compuestos procedentes de la dieta y convierte al hepatocito en un punto fundamental de integración entre las exposiciones alimentarias y la homeostasis metabólica del organismo.

Entre las sustancias que alcanzan el hígado se encuentran los productos derivados de la digestión y el metabolismo de los nutrientes, diferentes compuestos bioactivos presentes en los alimentos y numerosos xenobióticos de origen dietario o ambiental. La interacción con sustancias extrañas al organismo adquiere especial relevancia debido a que el hígado dispone de sistemas enzimáticos especializados en su biotransformación y eliminación. Al mismo tiempo, estos compuestos pueden interactuar con el microbiota intestinal y modificar su metabolismo antes de alcanzar la circulación portal, estableciendo una relación dinámica entre los xenobióticos, el intestino y el hígado (Lu et al., 2015).

A este conjunto de exposiciones se añaden los productos derivados de la actividad de la microbiota intestinal. Metabolitos microbianos y componentes bacterianos pueden alcanzar el hígado a través de

la circulación portal y participar en la regulación de diferentes respuestas metabólicas e inmunitarias. En condiciones fisiológicas, la barrera intestinal limita el paso excesivo de productos potencialmente perjudiciales; sin embargo, las alteraciones de su integridad y de la composición de la microbiota pueden modificar esta relación y favorecer una mayor exposición hepática a señales procedentes del intestino. Por esta razón, el eje intestino-hígado constituye uno de los principales mecanismos mediante los cuales la dieta, la microbiota y el metabolismo hepático permanecen estrechamente interconectados (Albillos et al., 2020).

La exposición repetida a nutrientes, metabolitos y xenobióticos obliga al hígado a mantener una elevada capacidad de adaptación metabólica. En condiciones fisiológicas, esta plasticidad permite responder a variaciones en la disponibilidad de sustratos y mantener la homeostasis energética. No obstante, cuando existe una exposición persistente a un exceso de nutrientes o a determinados estímulos metabólicos y ambientales, los mecanismos adaptativos pueden resultar insuficientes. La acumulación progresiva de lípidos, las alteraciones de la sensibilidad a la insulina, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la activación de respuestas inflamatorias pueden favorecer entonces la transición desde una adaptación fisiológica hacia un estado de estrés metabólico crónico y daño hepatocelular (Friedman et al., 2018).

De esta manera, el hígado puede entenderse como un punto de convergencia entre la alimentación, el intestino, la microbiota y diferentes exposiciones ambientales. Esta posición permite explicar por qué las características de la dieta no solo determinan la disponibilidad de nutrientes, sino que también pueden modificar la exposición hepática a numerosas señales metabólicas y químicas. Como se representa en la Figura 2.1, la conexión anatómica y funcional del hígado con el sistema

digestivo facilita esta comunicación permanente y constituye una de las bases de su papel central en la regulación metabólica.

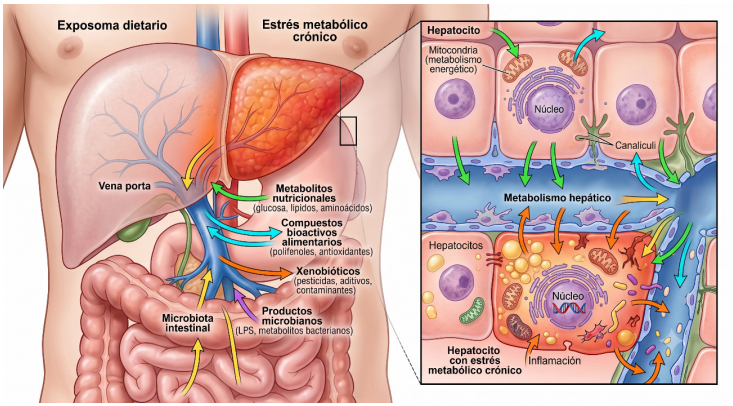


Figura 2.1. Interconexión del hígado con el sistema digestivo.

En condiciones fisiológicas, el hígado mantiene la homeostasis lipídica mediante un equilibrio dinámico entre la captación, la síntesis, la oxidación, el almacenamiento y la exportación de lípidos. Este sistema permite que el hepatocito responda a las variaciones en la disponibilidad de nutrientes y a las necesidades energéticas del organismo. Entre los procesos involucrados se encuentran la captación de ácidos grasos procedentes de la circulación, la lipogénesis de novo, la esterificación y almacenamiento transitorio en forma de triglicéridos, la oxidación de ácidos grasos y la exportación de triglicéridos mediante lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La coordinación de estas vías resulta fundamental para evitar una acumulación excesiva de lípidos y preservar la función celular (Friedman et al., 2018; Samuel & Shulman, 2018).

Cuando la disponibilidad de sustratos energéticos supera de manera persistente la capacidad del hígado para utilizarlos o exportarlos, este equilibrio puede alterarse progresivamente. El consumo elevado de energía y determinados patrones dietéticos caracterizados por una alta disponibilidad

de carbohidratos y grasas pueden aumentar el flujo de sustratos hacia el hepatocito y favorecer la síntesis hepática de lípidos. En estas condiciones, la lipogénesis de novo puede adquirir una mayor importancia y contribuir, junto con el incremento del flujo de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo, a la acumulación de triglicéridos en el hígado (Loomba et al., 2021).

Inicialmente, el hepatocito activa diferentes mecanismos adaptativos destinados a manejar este exceso de sustratos, entre ellos modificaciones de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y de la exportación de triglicéridos. Sin embargo, cuando la sobrecarga metabólica persiste, estas respuestas pueden resultar insuficientes y favorecer alteraciones de la función mitocondrial. El aumento sostenido del procesamiento de sustratos energéticos puede incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno y contribuir al desarrollo de estrés oxidativo, con efectos sobre las membranas celulares, las proteínas, los lípidos y diferentes vías de señalización intracelular. La persistencia de estas alteraciones favorece un entorno susceptible al daño hepatocelular y a la progresión de la enfermedad hepática esteatósica (Friedman et al., 2018; Loomba et al., 2021).

La acumulación de triglicéridos constituye una de las características más visibles de la esteatosis hepática, pero el daño metabólico no depende exclusivamente de la cantidad total de grasa almacenada. Cuando la capacidad de almacenamiento relativamente seguro de los lípidos resulta insuficiente, pueden aumentar determinadas especies lipídicas bioactivas capaces de interferir con la función celular. Entre ellas se encuentran los diacilgliceroles y otros intermediarios lipídicos relacionados con alteraciones de la señalización de la insulina. La acumulación de diacilgliceroles, en particular, se ha vinculado con mecanismos

que favorecen la resistencia hepática a la insulina y contribuyen a perpetuar la disfunción metabólica (Erion & Shulman, 2010).

De esta manera, la exposición sostenida a un exceso de sustratos puede transformar una respuesta inicialmente adaptativa en un estado de sobrecarga metabólica caracterizado por acumulación de lípidos, alteración de la señalización de la insulina, estrés oxidativo y disfunción celular. Estos procesos no ocurren de manera aislada, sino que interactúan y pueden reforzarse mutuamente, favoreciendo la transición desde la homeostasis metabólica hacia un entorno susceptible a inflamación y daño hepático. Como se representa en la Figura 2.2, el desequilibrio entre el aporte, la síntesis, la utilización y la exportación de lípidos constituye un componente central de la disrupción metabólica hepática.

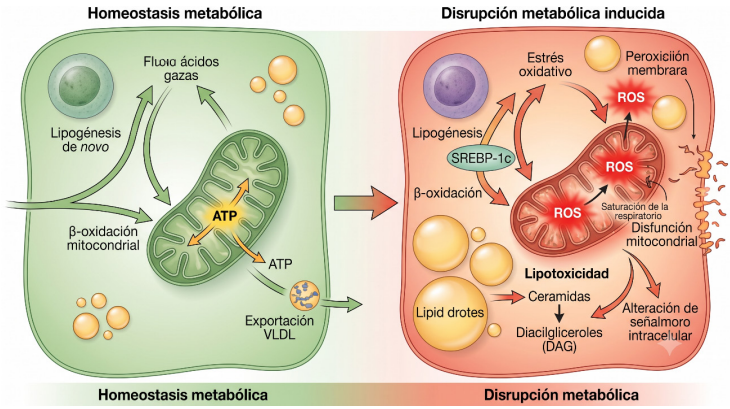


Figura 2.2. Disrupción del metabolismo lipídico hepático inducida por la sobrecarga de sustratos.

En este contexto, el hepatocito puede transitar desde un estado de adaptación metabólica hacia un entorno caracterizado por lipotoxicidad. Este fenómeno no depende únicamente de la cantidad total de grasa acumulada en el hígado, sino también de la naturaleza de las especies lipídicas presentes y de su capacidad para interferir con diferentes funciones celulares. Mientras que el almacenamiento de ácidos

grasos en forma de triglicéridos puede representar inicialmente un mecanismo de adaptación frente al exceso de sustratos, la acumulación de determinados intermediarios lipídicos bioactivos puede alterar progresivamente la homeostasis del hepatocito (Loomba et al., 2021; Samuel & Shulman, 2018).

Entre estos intermediarios, los diacilgliceroles pueden interferir con las vías responsables de la señalización de la insulina y favorecer el desarrollo de resistencia hepática a esta hormona. Como consecuencia, se altera la regulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, lo que puede incrementar todavía más el flujo de sustratos hacia las vías lipogénicas y contribuir a perpetuar la acumulación de grasa hepática. De esta manera, la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina pueden integrarse en un circuito de disfunción metabólica progresiva (Erion & Shulman, 2010; Petersen & Shulman, 2018).

La sobrecarga lipídica también puede alterar la función mitocondrial, el equilibrio oxidativo y diferentes mecanismos de respuesta al estrés celular. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y la alteración de la homeostasis del retículo endoplasmático pueden favorecer el daño de proteínas, lípidos y estructuras celulares, además de activar vías relacionadas con la respuesta inflamatoria. Cuando estos mecanismos persisten, la capacidad adaptativa del hepatocito puede resultar insuficiente y favorecer la transición desde una esteatosis relativamente estable hacia formas caracterizadas por mayor lesión e inflamación hepática (Friedman et al., 2018).

Por tanto, la lipotoxicidad constituye un punto de convergencia entre la acumulación de especies lipídicas bioactivas, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la disfunción celular y la activación de mecanismos inflamatorios. La interacción

sostenida de estos procesos contribuye a transformar el exceso de nutrientes en una alteración metabólica capaz de comprometer progresivamente la función del hepatocito. Como se sintetiza en la Figura 2.3, la acumulación de lípidos potencialmente lipotóxicos puede activar diferentes mecanismos interrelacionados que favorecen la disfunción metabólica hepática.

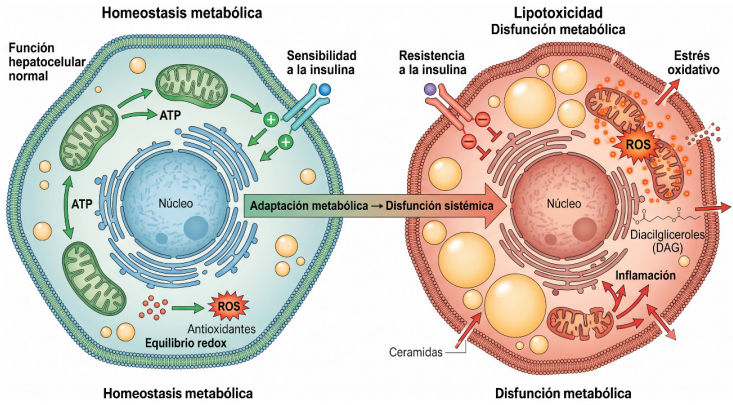


Figura 2.3. Disfunción metabólica hepática asociada con la lipotoxicidad.

De esta manera, lo que inicialmente constituye una respuesta adaptativa frente al exceso de sustratos energéticos puede evolucionar hacia una alteración metabólica de mayor complejidad. La pérdida persistente del equilibrio entre la entrada, síntesis, almacenamiento, oxidación y exportación de lípidos no solo compromete progresivamente la función del hepatocito, sino que también se relaciona con alteraciones de la sensibilidad a la insulina, la inflamación y otros componentes de la disfunción metabólica sistémica. La progresión de la enfermedad hepática esteatósica debe entenderse, por tanto, como el resultado de múltiples mecanismos que actúan de manera simultánea y se potencian entre sí, más que como consecuencia de una única alteración metabólica (Buzzetti et al., 2016).

Más allá del exceso energético, determinadas exposiciones relacionadas con la alimentación

pueden ejercer efectos sobre el hepatocito mediante mecanismos metabólicos, oxidativos, inflamatorios y celulares interrelacionados. La naturaleza de estos efectos depende de la composición de la dieta, la magnitud y duración de la exposición, las características metabólicas individuales y la interacción con otros componentes del entorno. Desde esta perspectiva, el exposoma alimentario constituye un conjunto heterogéneo de exposiciones capaces de modificar las respuestas adaptativas del hígado y, cuando estas persisten o alcanzan una magnitud suficiente, contribuir al desarrollo de disfunción celular.

Uno de los mecanismos involucrados es el estrés oxidativo. La disponibilidad excesiva y persistente de sustratos metabólicos puede incrementar la actividad mitocondrial y favorecer una producción elevada de especies reactivas de oxígeno. Cuando esta producción supera la capacidad de los sistemas antioxidantes celulares, se altera el equilibrio redox y pueden producirse modificaciones oxidativas de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La peroxidación lipídica y el deterioro progresivo de la función mitocondrial pueden amplificar estas alteraciones y contribuir a la transición desde la acumulación de grasa hacia formas caracterizadas por mayor daño hepatocelular (Buzzetti et al., 2016).

La sobrecarga metabólica también puede afectar al retículo endoplasmático y alterar los mecanismos responsables del mantenimiento de la homeostasis proteica. La acumulación de proteínas mal plegadas activa la respuesta a proteínas desplegadas (UPR, por sus siglas en inglés), inicialmente destinada a disminuir la carga de proteínas anómalas y recuperar el funcionamiento celular. Cuando el estrés se prolonga y los mecanismos compensatorios resultan insuficientes, la respuesta puede contribuir a la activación de vías relacionadas con inflamación,

disfunción metabólica y muerte celular. Por tanto, el estrés del retículo endoplasmático constituye uno de los mecanismos que conectan la sobrecarga nutricional persistente con el deterioro progresivo de la función del hepatocito.

Otro componente relevante es la inflamación estéril, que puede desarrollarse en ausencia de una infección como consecuencia de señales generadas por el daño y el estrés celular. En este proceso participan diferentes poblaciones inmunitarias hepáticas, particularmente las células de Kupffer, que responden a señales procedentes de los hepatocitos lesionados y a productos provenientes del intestino. La activación de vías inflamatorias puede favorecer la producción de mediadores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina 6 (IL-6), contribuyendo a mantener un microambiente inflamatorio capaz de intensificar el daño metabólico y hepatocelular.

La microbiota intestinal puede desempeñar un papel adicional en este proceso. Las modificaciones de su composición y actividad metabólica se han relacionado con la gravedad de la enfermedad hepática esteatósica y con cambios en las funciones metabólicas del ecosistema intestinal (Boursier et al., 2016). Asimismo, las alteraciones de la barrera intestinal pueden facilitar una mayor exposición del hígado a productos microbianos que alcanzan la circulación portal y activan mecanismos inmunitarios. De este modo, la interacción entre dieta, microbiota, permeabilidad intestinal y respuesta inmunitaria hepática constituye un componente relevante de la inflamación metabólica asociada con la enfermedad hepática (Tilg et al., 2021).

La disfunción metabólica puede extenderse progresivamente más allá del hepatocito. La resistencia a la insulina altera la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos y puede

favorecer un mayor flujo de ácidos grasos hacia el hígado, mientras que las alteraciones del metabolismo hepático pueden contribuir, a su vez, al deterioro de la homeostasis sistémica. Esta relación bidireccional resulta particularmente relevante en la asociación entre la enfermedad hepática esteatósica y la diabetes mellitus tipo 2, condiciones que comparten diferentes mecanismos fisiopatológicos y pueden influir recíprocamente en su progresión (Targher et al., 2021).

El exposoma alimentario puede interactuar con múltiples mecanismos celulares y metabólicos relacionados con el estrés oxidativo, la función mitocondrial, el retículo endoplasmático, la respuesta inmunitaria, el eje intestino-hígado y la sensibilidad a la insulina. La convergencia y persistencia de estas alteraciones pueden superar progresivamente la capacidad adaptativa del hepatocito y favorecer un entorno caracterizado por disfunción metabólica, inflamación y daño celular. Como se sintetiza en la Figura 2.4, estos mecanismos no actúan de manera independiente, sino como una red de procesos interrelacionados mediante los cuales diferentes exposiciones alimentarias pueden repercutir sobre la homeostasis hepática.

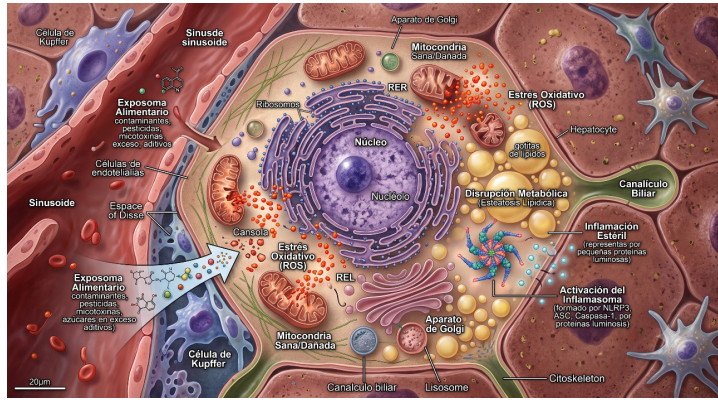


Figura 2.4. Mecanismos toxicodinámicos asociados con el exposoma alimentario.

Estos mecanismos configuran una dimensión toxicodinámica compleja en la que las exposiciones relacionadas con la alimentación pueden modular la respuesta hepática y contribuir a transformar una alteración metabólica inicialmente adaptativa en un proceso caracterizado por estrés celular, inflamación y deterioro progresivo de la homeostasis. La intensidad de estas respuestas depende de la naturaleza y duración de las exposiciones, así como de la interacción con factores metabólicos y ambientales individuales.

Una dimensión adicional de esta interacción se encuentra en los mecanismos epigenéticos, capaces de modificar la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. La alimentación y determinadas exposiciones ambientales pueden influir sobre procesos como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación mediada por ARN no codificante. Estos mecanismos proporcionan una vía mediante la cual las condiciones ambientales y nutricionales pueden modificar la actividad de genes relacionados con el metabolismo, la respuesta inflamatoria y la adaptación celular.

La exposición sostenida a determinados patrones dietéticos y compuestos ambientales puede asociarse con modificaciones de la regulación epigenética. Entre los mecanismos implicados se encuentran los cambios en la metilación del ADN, capaces de modificar la actividad transcripcional de determinados genes, y las modificaciones postraduccionales de las histonas, que alteran la organización y accesibilidad de la cromatina. La interacción entre nutrición, metabolismo y regulación génica resulta particularmente relevante debido a que el estado metabólico celular puede influir sobre la disponibilidad de sustratos y cofactores necesarios para diferentes procesos epigenéticos (Asher & Sassone-Corsi, 2015).

Los microARN constituyen otro mecanismo de regulación de la expresión génica con potencial relevancia en las respuestas metabólicas. Estas pequeñas moléculas de ARN no codificante participan principalmente en la regulación postranscripcional y pueden modificar la expresión de múltiples genes involucrados en procesos celulares interrelacionados. La acción conjunta de estos mecanismos permite comprender que la respuesta del hepatocito a las exposiciones alimentarias y ambientales no se limita a modificaciones metabólicas inmediatas, sino que puede acompañarse de cambios más persistentes en los sistemas encargados de regular la expresión génica.

La relación entre exposiciones ambientales y regulación epigenética adquiere particular importancia frente a determinados xenobióticos capaces de interferir con mecanismos hormonales y celulares. Se han descrito, por ejemplo, efectos epigenéticos asociados con la exposición al bisfenol A (BPA), lo que respalda la existencia de mecanismos mediante los cuales ciertos compuestos ambientales pueden modificar la regulación génica sin producir cambios en la secuencia del ADN (Mileva et al., 2014). En el ámbito nutricional, determinados productos generados o incorporados durante el procesamiento y preparación de los alimentos también pueden interactuar con mecanismos metabólicos relacionados con la enfermedad hepática; entre ellos, los productos finales de glicación avanzada de origen dietético se han relacionado experimentalmente con un agravamiento de la enfermedad hepática esteatósica (Leung et al., 2016).

La persistencia de determinadas modificaciones regulatorias después de exposiciones metabólicas prolongadas ha dado lugar al concepto de memoria metabólica. Aplicado al hígado, este concepto plantea que las exposiciones previas podrían

condicionar respuestas celulares posteriores mediante cambios relativamente persistentes en la regulación metabólica y epigenética. Sin embargo, este fenómeno debe interpretarse con cautela, ya que su magnitud, reversibilidad y duración dependen del tipo de exposición, del mecanismo molecular involucrado y del contexto biológico. Resulta más preciso, por tanto, considerar que determinadas exposiciones pueden dejar una huella reguladora capaz de influir sobre respuestas metabólicas futuras, en lugar de asumir que todas las modificaciones epigenéticas inducidas por la dieta son permanentes.

Esta perspectiva permite integrar el tiempo como una dimensión adicional del exposoma alimentario. El efecto biológico de la dieta no depende exclusivamente de los nutrientes o compuestos presentes en un momento determinado, sino también de la duración, frecuencia y momento de las exposiciones y de la historia metabólica previa del individuo. Como se representa en la Figura 2.5, la interacción entre exposiciones nutricionales y ambientales, mecanismos epigenéticos y regulación de la expresión génica puede contribuir a la consolidación de fenotipos metabólicos asociados con la enfermedad.

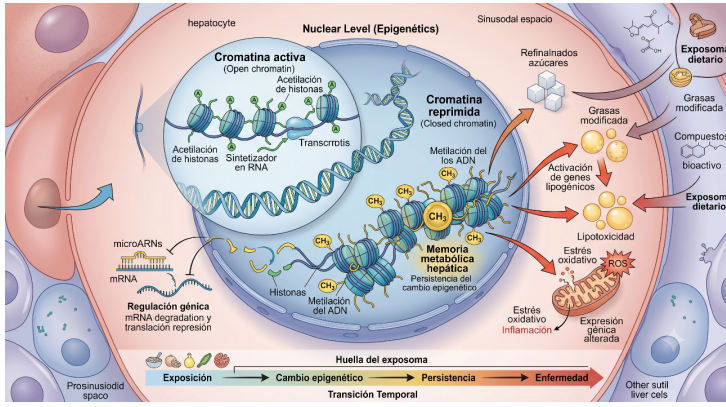


Figura 2.5. Cambios epigenéticos asociados con el desarrollo del fenotipo metabólico patológico.

Este enfoque resulta relevante para comprender por qué determinadas alteraciones metabólicas hepáticas pueden persistir incluso después de modificar el estímulo que contribuyó inicialmente a su desarrollo. La progresión de la enfermedad implica la interacción de mecanismos metabólicos, inflamatorios, celulares y regulatorios que pueden adquirir diferentes grados de reversibilidad. En este contexto, las modificaciones epigenéticas representan uno de los posibles mecanismos mediante los cuales exposiciones nutricionales y ambientales prolongadas pueden influir sobre la regulación de la expresión génica y condicionar respuestas metabólicas posteriores. Más que constituir por sí solas una explicación de la cronicidad, estas modificaciones deben entenderse como parte de una red de procesos que puede contribuir a mantener determinados fenotipos metabólicos y a modificar la capacidad de respuesta del hígado frente a intervenciones posteriores.

Esta dimensión temporal se encuentra estrechamente vinculada con las interacciones entre la alimentación, el intestino y el hígado. Las sustancias procedentes de la dieta no actúan exclusivamente después de alcanzar el hepatocito, sino que previamente interactúan con el ecosistema intestinal, donde pueden modificar la composición y actividad metabólica de la microbiota. A su vez, los microorganismos intestinales transforman diferentes componentes de la dieta y producen metabolitos capaces de ejercer efectos locales o alcanzar el hígado a través de la circulación portal. Esta comunicación bidireccional constituye el denominado eje intestino-hígado y desempeña un papel relevante en la regulación metabólica, inmunitaria y hepatobiliar (Kolodziejczyk et al., 2019).

Las alteraciones de la composición y función de la microbiota intestinal, conocidas de manera

general como disbiosis, se han relacionado con diferentes enfermedades metabólicas y con la progresión de la enfermedad hepática esteatósica. Este fenómeno no debe interpretarse únicamente como una modificación de la proporción entre microorganismos beneficiosos y perjudiciales, sino como una alteración más compleja de la estructura y de las funciones metabólicas del ecosistema intestinal. Los cambios en la microbiota pueden modificar la producción de metabolitos, la interacción con el sistema inmunitario y diferentes mecanismos relacionados con la integridad de la barrera intestinal (Kobayashi et al., 2022).

La barrera intestinal constituye un elemento fundamental para controlar el intercambio entre el contenido de la luz intestinal y el medio interno. Las alteraciones del epitelio y de las uniones intercelulares pueden incrementar la permeabilidad intestinal y facilitar el paso de productos microbianos hacia la circulación portal. La inflamación intestinal asociada con alteraciones metabólicas también puede acompañarse de modificaciones de la señalización de la insulina en los enterocitos, lo que evidencia la estrecha relación existente entre el estado metabólico sistémico y la función intestinal (Monteiro-Sepulveda et al., 2015).

Entre los productos microbianos capaces de alcanzar la circulación portal se encuentran los lipopolisacáridos (LPS), componentes de la membrana externa de determinadas bacterias gramnegativas. El incremento de la exposición hepática a estos y otros productos derivados de la microbiota puede estimular receptores de reconocimiento de patrones y activar mecanismos inmunitarios. El receptor tipo Toll 4 (TLR4) constituye una de las vías implicadas en el reconocimiento de LPS, mientras que otros receptores de la misma familia

participan en la comunicación entre la microbiota, el epitelio intestinal y el sistema inmunitario. Estas vías forman parte de los mecanismos mediante los cuales las señales microbianas pueden influir sobre la homeostasis intestinal y metabólica (Mukherji et al., 2013).

Cuando los productos microbianos alcanzan el hígado, pueden interactuar con diferentes poblaciones celulares, entre ellas las células de Kupffer, y favorecer la activación de vías inflamatorias. La señalización asociada con receptores de reconocimiento de patrones puede activar factores de transcripción como NF-κB y estimular la producción de mediadores proinflamatorios. La persistencia de estas señales puede contribuir a mantener un entorno inflamatorio y favorecer la progresión del daño hepático, particularmente cuando coexisten acumulación de lípidos, resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas (Kobayashi et al., 2022).

Por tanto, la relación entre dieta, microbiota, barrera intestinal e hígado constituye un sistema dinámico en el que las modificaciones producidas en uno de sus componentes pueden repercutir sobre los demás. La dieta puede modificar el ecosistema microbiano; la microbiota transforma componentes dietéticos y produce metabolitos; la integridad de la barrera intestinal regula el acceso de estas señales a la circulación portal; y el hígado responde mediante mecanismos metabólicos e inmunitarios. Como se representa en la Figura 2.6, esta comunicación bidireccional constituye una vía fundamental para comprender la influencia del entorno intestinal sobre la homeostasis y la enfermedad hepática.

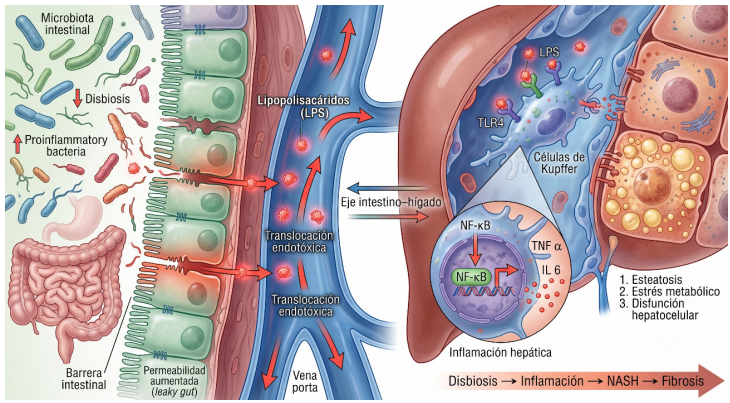


Figura 2.6. Comunicación bidireccional del eje intestino-hígado.

De esta manera, el eje intestino-hígado puede actuar como un mecanismo de amplificación de las alteraciones asociadas con el entorno metabólico y dietario. La interacción entre disbiosis, alteraciones de la permeabilidad intestinal, exposición hepática a productos microbianos y activación de respuestas inmunitarias puede contribuir tanto al mantenimiento de la inflamación como a la progresión del daño hepático. En este escenario convergen la alimentación, la microbiota intestinal, el metabolismo y el sistema inmunitario, configurando una red de interacciones que participa en la fisiopatología de la enfermedad hepática esteatósica.

La interacción sostenida entre alteraciones metabólicas, estrés celular, inflamación y mecanismos fibrogénicos puede conducir a diferentes trayectorias de enfermedad hepática. Este proceso no debe entenderse como una secuencia lineal e inevitable, sino como un continuo dinámico en el que la evolución y la velocidad de progresión varían considerablemente entre los individuos. Factores metabólicos, genéticos, ambientales y clínicos

pueden modificar la trayectoria de la enfermedad, mientras que determinadas intervenciones pueden favorecer la estabilización o incluso la regresión de algunos de sus componentes (Marjot et al., 2020).

Una de las manifestaciones iniciales es la esteatosis hepática, caracterizada por una acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos. Esta alteración puede permanecer relativamente estable durante períodos prolongados y presenta un importante potencial de reversibilidad, especialmente cuando se modifican los factores metabólicos que contribuyen a su desarrollo. Sin embargo, en determinados pacientes, la persistencia de la disfunción metabólica y de otros mecanismos de lesión puede favorecer la aparición de daño hepatocelular e inflamación.

La enfermedad puede evolucionar hacia una forma caracterizada por esteatosis acompañada de inflamación y lesión hepatocelular, tradicionalmente denominada esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Dentro de la nomenclatura más reciente de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, esta forma inflamatoria se denomina esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). La modificación terminológica refleja el reconocimiento de la disfunción metabólica como un componente fundamental de la enfermedad y evita definirla exclusivamente mediante la ausencia de un consumo significativo de alcohol. La evolución conceptual desde NAFLD hacia denominaciones centradas en la disfunción metabólica ha buscado precisamente representar de manera más directa los mecanismos y características clínicas de estos pacientes (Eslam et al., 2020a).

Cuando la lesión hepatocelular y la inflamación persisten, pueden activarse mecanismos

fibrogénicos en los que las células estrelladas hepáticas desempeñan un papel fundamental. Su activación favorece la producción y acumulación de componentes de la matriz extracelular, incluido el colágeno, y modifica progresivamente la arquitectura del tejido. La fibrosis presenta diferentes grados de gravedad y puede experimentar regresión, especialmente cuando se controla eficazmente la causa del daño; sin embargo, su progresión constituye uno de los principales determinantes del pronóstico de la enfermedad hepática esteatósica.

En una proporción de pacientes, la fibrosis avanzada puede evolucionar hacia cirrosis, caracterizada por una profunda reorganización de la arquitectura hepática, fibrosis extensa y formación de nódulos regenerativos. Estas modificaciones alteran tanto la función del parénquima como la circulación intrahepática y pueden favorecer el desarrollo de hipertensión portal y otras complicaciones. La progresión hasta estas formas avanzadas no ocurre en todos los pacientes y puede desarrollarse a velocidades muy diferentes, lo que explica parte de la heterogeneidad clínica observada en la enfermedad hepática esteatósica (Marjot et al., 2020).

El carcinoma hepatocelular constituye una de las complicaciones más graves asociadas con la enfermedad hepática crónica avanzada. Su riesgo aumenta particularmente en presencia de fibrosis avanzada y cirrosis, aunque puede desarrollarse en algunos pacientes con enfermedad hepática esteatósica sin cirrosis establecida. La carcinogénesis hepática es un proceso multifactorial en el que pueden participar inflamación crónica, estrés oxidativo, alteraciones metabólicas, daño del ADN, modificaciones de la regulación génica y cambios persistentes del microambiente hepático.

Por ello, el carcinoma hepatocelular debe entenderse como una posible complicación de determinadas trayectorias de la enfermedad y no como la etapa final inevitable de un proceso lineal.

La relevancia de este continuo adquiere especial importancia si se considera la elevada carga epidemiológica de la enfermedad hepática esteatósica y su asociación con resultados tanto hepáticos como extrahepáticos. Su evolución clínica está determinada no solo por el grado de acumulación de grasa, sino también por la presencia de inflamación, fibrosis y alteraciones metabólicas concomitantes, lo que refuerza la necesidad de interpretar la enfermedad dentro de un marco sistémico y dinámico (Younossi et al., 2019a).

Como se representa en la Figura 2.7, las diferentes manifestaciones de la enfermedad hepática pueden entenderse como trayectorias interrelacionadas que abarcan desde la acumulación de grasa y la disfunción metabólica hasta la inflamación, la fibrosis y las formas avanzadas de daño. La progresión no es necesariamente unidireccional ni uniforme, debido a que algunas alteraciones pueden estabilizarse o regresar, mientras que otras avanzan hacia complicaciones de mayor gravedad.

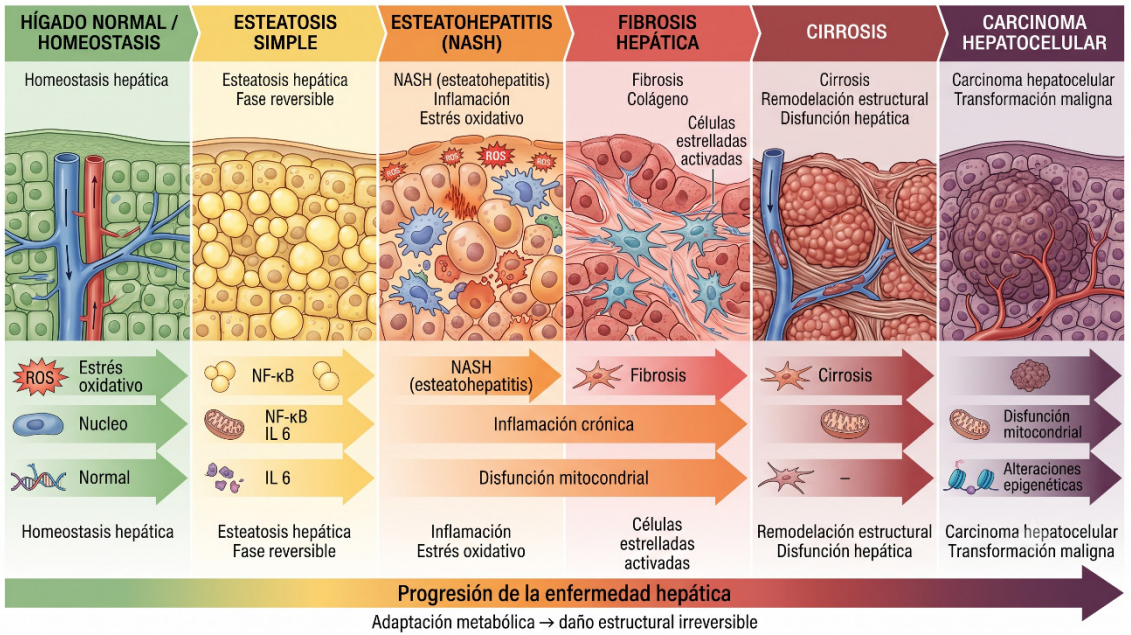


Figura 2.7. Continuo fisiopatológico y posibles trayectorias de progresión de la enfermedad hepática.

El hígado constituye un órgano central en la integración de las señales nutricionales, metabólicas, microbianas y ambientales que conforman el exposoma dietario. Su capacidad de adaptación permite mantener la homeostasis frente a variaciones en la disponibilidad de nutrientes; sin embargo, la exposición persistente a condiciones metabólicas desfavorables puede superar estos mecanismos y favorecer lipotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación y alteraciones de la regulación celular.

La interacción entre estos procesos y el eje intestino-hígado permite comprender la enfermedad hepática como un fenómeno dinámico y multifactorial. La progresión desde la esteatosis hacia formas inflamatorias, fibrosis, cirrosis y otras complicaciones no constituye una secuencia inevitable, sino un conjunto de trayectorias condicionadas por múltiples factores. Esta perspectiva refuerza la importancia de considerar conjuntamente la dieta, el metabolismo, la microbiota y las exposiciones ambientales para comprender tanto el origen como la evolución del daño hepático.

2.2. Fructosa y azúcares refinados: reprogramación metabólica, lipogénesis y lipotoxicidad

La fructosa presenta características metabólicas particulares que adquieren especial relevancia cuando su consumo es elevado y sostenido. El hígado constituye uno de los principales órganos responsables de su metabolismo y puede transformar rápidamente una parte importante de este monosacárido en intermediarios capaces de incorporarse a diferentes vías metabólicas. En

condiciones de elevada disponibilidad, este flujo puede favorecer la síntesis de lípidos, modificar el metabolismo energético y contribuir a alteraciones asociadas con la enfermedad hepática esteatósica (Hannou et al., 2018; Jensen et al., 2018).

Una característica fundamental del metabolismo hepático de la fructosa es que su procesamiento inicial evita el principal punto de regulación de la glucólisis mediado por la fosfofructoquinasa 1 (PFK-1). Esta enzima desempeña una función reguladora esencial en el metabolismo de la glucosa, debido a que su actividad responde al estado energético de la célula. La fructosa, en cambio, es metabolizada predominantemente mediante una vía en la que participa la cetohexoquinasa (KHK), también denominada fructoquinasa, lo que permite un procesamiento rápido del sustrato con menor control en este punto de la vía metabólica (Hannou et al., 2018).

En el hepatocito, la KHK cataliza la fosforilación de la fructosa para producir fructosa-1-fosfato, reacción que requiere ATP. Posteriormente, la fructosa-1-fosfato genera intermediarios de tres carbonos que pueden incorporarse a diferentes rutas metabólicas. Cuando existe una elevada disponibilidad de fructosa, la rapidez de su fosforilación puede producir un consumo considerable de ATP y una disminución transitoria de las concentraciones intracelulares de fosfato. Como se representa en la Figura 2.8, esta vía permite evitar el control metabólico ejercido por PFK-1 y generar rápidamente intermediarios que pueden dirigirse hacia diferentes destinos metabólicos, incluida la síntesis de lípidos (Hannou et al., 2018).

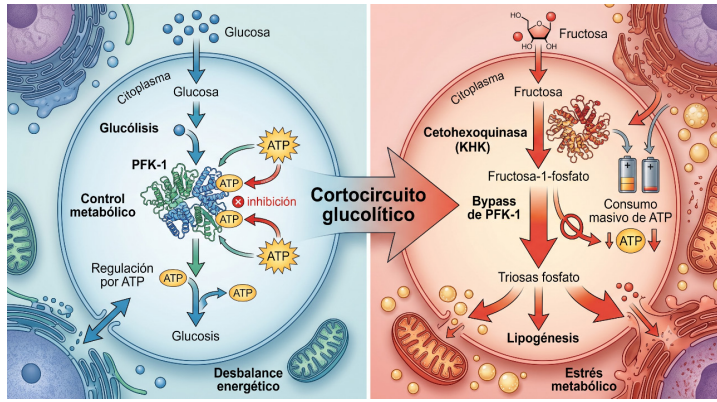


Figura 2.8. Metabolismo hepático de la fructosa y evasión del control regulador de la PFK-1.

a) Colapso energético intracelular: depleción de ATP y acumulación de AMP

La rápida fosforilación hepática de la fructosa puede producir una alteración transitoria del estado energético del hepatocito. Este proceso se origina principalmente por la acción de la cetohexoquinasa (KHK), que cataliza la conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato mediante una reacción que consume ATP. A diferencia de otros puntos de control del metabolismo de los carbohidratos, esta etapa presenta una regulación limitada frente a una elevada disponibilidad de sustrato, por lo que una carga importante de fructosa puede favorecer un consumo rápido de ATP y fosfato intracelular. Como consecuencia, puede disminuir transitoriamente la disponibilidad de ATP y aumentar la formación de nucleótidos de menor carga energética, particularmente adenosina monofosfato (AMP) (Stanhop, 2012).

Cuando la exposición a cantidades elevadas de fructosa se mantiene o se repite, estas modificaciones pueden integrarse con otras alteraciones del metabolismo hepático. El efecto no debe interpretarse como un colapso energético permanente del hepatocito, sino como

una perturbación metabólica transitoria que, ante exposiciones repetidas, puede contribuir a generar condiciones favorables para el estrés celular y la disfunción metabólica. Paralelamente, la elevada disponibilidad de fructosa proporciona sustratos para la síntesis hepática de lípidos y puede favorecer alteraciones relacionadas con la lipogénesis de novo, la acumulación de triglicéridos y otros componentes del síndrome metabólico (Taskinen et al., 2019).

El incremento de AMP derivado del consumo de ATP también favorece su incorporación a la vía de degradación de las purinas. La AMP desaminasa cataliza la conversión de AMP en inosina monofosfato (IMP), a partir del cual se generan sucesivamente otros metabolitos de purina hasta culminar en la formación de ácido úrico. De esta manera, una elevada carga hepática de fructosa puede estimular simultáneamente el consumo de ATP y la producción de ácido úrico, estableciendo una conexión entre el metabolismo de este monosacárido y diferentes alteraciones de la homeostasis energética y metabólica (Stanhop, 2012).

El ácido úrico generado en este proceso no debe describirse como una "hiperuricemia intracelular", debido a que el término hiperuricemia se refiere específicamente al aumento de las concentraciones de ácido úrico en sangre. Resulta más preciso señalar que el metabolismo elevado de fructosa puede incrementar transitoriamente la producción intracelular de ácido úrico y contribuir posteriormente a elevar sus concentraciones circulantes. Esta respuesta forma parte de una red metabólica más amplia mediante la cual el consumo elevado y sostenido de fructosa puede relacionarse con alteraciones del metabolismo lipídico y de la homeostasis energética (Stanhop, 2012).

Como se representa en la Figura 2.9, el metabolismo rápido de una elevada carga de fructosa puede

modificar transitoriamente el equilibrio energético del hepatocito mediante el consumo de ATP y el incremento de la degradación de nucleótidos de purina.

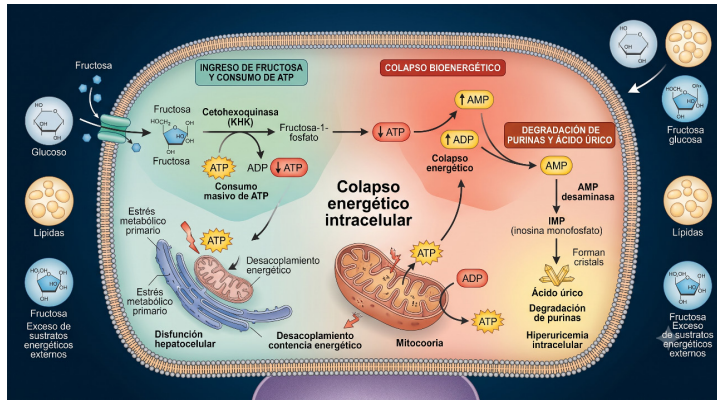


Figura 2.9. Alteración transitoria del estado energético hepatocelular inducida por fructosa.

Desde el punto de vista fisiopatológico, este fenómeno refleja una aparente paradoja metabólica: aunque el hepatocito se encuentra expuesto a una elevada disponibilidad de sustratos energéticos, el rápido procesamiento de la fructosa puede provocar una disminución transitoria del ATP intracelular y modificar el equilibrio energético celular. Cuando estas exposiciones son elevadas y repetidas, sus efectos pueden integrarse con otras alteraciones del metabolismo de la fructosa y contribuir progresivamente a la disfunción metabólica hepática.

Esta perturbación energética no actúa de manera independiente. El metabolismo elevado de fructosa puede favorecer simultáneamente la generación de ácido úrico, modificaciones del equilibrio oxidativo y una mayor disponibilidad de intermediarios para la síntesis de lípidos. De este modo, la alteración del estado energético del hepatocito forma parte de una red de mecanismos interrelacionados que, ante un consumo elevado y sostenido de fructosa, puede favorecer la lipogénesis de novo, el estrés

oxidativo y otras alteraciones relacionadas con la progresión de la enfermedad hepática metabólica.

b) Ácido úrico como amplificador metabólico y prooxidante

El ácido úrico no debe considerarse exclusivamente un producto final inerte del metabolismo de las purinas. En el contexto de una elevada exposición a fructosa, el incremento de su producción forma parte de una respuesta metabólica más amplia asociada con el consumo de ATP y la degradación de nucleótidos. Diferentes mecanismos experimentales han relacionado esta respuesta con alteraciones del equilibrio oxidativo y del metabolismo lipídico, por lo que el ácido úrico puede actuar como uno de los mediadores que conectan el metabolismo excesivo de fructosa con la disfunción metabólica hepática.

Uno de los mecanismos de mayor interés es su relación con el estrés oxidativo. El aumento de la producción de ácido úrico asociado con una elevada carga de fructosa puede acompañarse de alteraciones mitocondriales y de un incremento de especies reactivas de oxígeno. Cuando estas respuestas persisten, el desequilibrio oxidativo puede afectar lípidos, proteínas y otras estructuras celulares, contribuyendo a deteriorar progresivamente la homeostasis del hepatocito. Por tanto, el ácido úrico debe interpretarse dentro de una red de procesos metabólicos y oxidativos interrelacionados y no como un mediador único del daño hepático.

Las alteraciones del equilibrio oxidativo también pueden interactuar con mecanismos inflamatorios y con la función vascular. La reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y las modificaciones de la función endotelial se han relacionado con estados de hiperuricemia y disfunción metabólica; sin embargo, resulta excesivo establecer que el aumento de ácido úrico inducido por fructosa provoque necesariamente hipoperfusión e hipoxia

sinusoidal hepática. Estos fenómenos dependen de múltiples mecanismos y adquieren especial relevancia en contextos de enfermedad hepática más avanzada.

Paralelamente, el metabolismo hepático de la fructosa proporciona intermediarios que pueden incorporarse a la lipogénesis de novo. Ante una disponibilidad elevada y sostenida de fructosa, el aumento del flujo de carbono hacia las vías lipogénicas puede favorecer la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y contribuir a la acumulación de grasa hepática. La relación entre fructosa y esteatosis resulta, por tanto, de la convergencia de diferentes mecanismos, entre ellos el rápido procesamiento hepático del monosacárido, la disponibilidad de sustratos lipogénicos y las alteraciones de la homeostasis energética y oxidativa (Ter Horst & Serlie, 2017).

Como se representa en la Figura 2.10, la producción de ácido úrico asociada con el metabolismo de la fructosa se integra con alteraciones energéticas y oxidativas que pueden contribuir a crear un entorno metabólico favorable para la acumulación de lípidos y la disfunción hepatocelular.

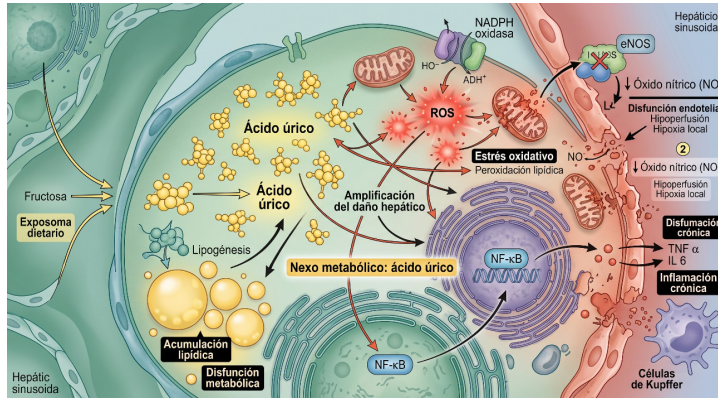


Figura 2.10. Ácido úrico como nexo entre el metabolismo de la fructosa y el estrés oxidativo.

El ácido úrico puede actuar como un nexo entre las alteraciones del metabolismo energético, el

estrés oxidativo, la función vascular y diferentes respuestas inflamatorias. Su producción aumentada en el contexto de una elevada exposición a fructosa se integra con otros mecanismos metabólicos que pueden favorecer la pérdida progresiva de la homeostasis hepática. Más que constituir un factor aislado o determinante de la progresión, representa uno de los componentes de una red de alteraciones interrelacionadas que vinculan el metabolismo de la fructosa con la disfunción hepatocelular. Esta perspectiva permite situar al ácido úrico dentro del marco del exposoma dietario como un mediador potencial entre determinadas exposiciones nutricionales y sus consecuencias metabólicas sobre el hígado.

c) Estrés oxidativo mitocondrial y sobrecarga redox

El metabolismo hepático elevado de fructosa puede incrementar la disponibilidad de intermediarios metabólicos y modificar el flujo de carbono hacia diferentes vías, incluida la lipogénesis de novo. Cuando esta exposición es elevada y sostenida, el aumento del procesamiento de sustratos puede alterar el equilibrio entre producción y utilización de energía y favorecer cambios en la función mitocondrial. Estas modificaciones pueden acompañarse de una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente cuando la capacidad de los sistemas celulares encargados de mantener el equilibrio redox resulta insuficiente. De esta manera, el metabolismo excesivo de fructosa puede contribuir a establecer un entorno favorable para el estrés oxidativo y la disfunción metabólica hepática (Softic et al., 2020).

Las mitocondrias constituyen una fuente fisiológica de ROS como consecuencia del funcionamiento de la cadena de transporte de electrones. Sin embargo, cuando se altera el equilibrio entre su producción y eliminación, estas moléculas pueden

acumularse y favorecer modificaciones oxidativas de diferentes componentes celulares. Las membranas mitocondriales son particularmente relevantes en este proceso debido a que sus lípidos pueden experimentar peroxidación, mientras que proteínas y ácidos nucleicos también pueden resultar afectados. La persistencia de estas alteraciones puede disminuir progresivamente la eficiencia mitocondrial y establecer un circuito en el que la disfunción de la organela favorece, a su vez, una mayor alteración del equilibrio oxidativo.

El daño mitocondrial persistente también puede relacionarse con la activación de mecanismos de muerte celular. Cuando la lesión supera la capacidad adaptativa del hepatocito, las alteraciones de la permeabilidad mitocondrial y de las vías reguladoras de la supervivencia celular pueden favorecer la liberación de factores proapoptóticos y la activación de caspasas. No obstante, este proceso no constituye una consecuencia inevitable del metabolismo de la fructosa, sino una posible respuesta en contextos de estrés celular suficientemente intenso o prolongado.

Frente a la producción de ROS, el hepatocito dispone de diferentes mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, entre los que el glutatión reducido (GSH) desempeña una función relevante. En lugar de atribuir directamente una disminución del GSH a la depleción de ATP inducida por fructosa, resulta más preciso considerar que la exposición metabólica sostenida puede alterar el equilibrio entre la generación de especies oxidantes y la capacidad de los sistemas antioxidantes para neutralizarlas. Cuando esta relación se desplaza de manera persistente hacia un estado prooxidante, aumenta la susceptibilidad del hepatocito al daño oxidativo y a la disfunción mitocondrial.

Estos mecanismos adquieren especial importancia porque el metabolismo de la fructosa también puede

favorecer la lipogénesis de novo y la acumulación de lípidos hepáticos. Por tanto, las alteraciones mitocondriales y oxidativas no deben interpretarse de forma aislada, sino como parte de una red metabólica en la que convergen el aumento del flujo de sustratos, la síntesis de lípidos y la pérdida progresiva del equilibrio redox. La evidencia experimental y metabólica respalda que una elevada disponibilidad de fructosa puede incrementar la lipogénesis hepática y favorecer la acumulación de grasa en el hígado (Schwarz et al., 2017; Softic et al., 2020).

Como se representa en la Figura 2.11, el aumento del procesamiento hepático de fructosa puede integrarse con alteraciones del metabolismo lipídico, la función mitocondrial y el equilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y las defensas antioxidantes.

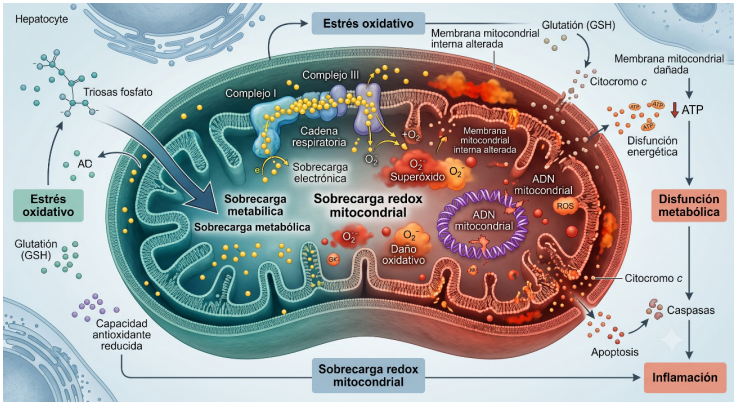


Figura 2.11. Estrés oxidativo y alteración del equilibrio redox mitocondrial asociados con el metabolismo de la fructosa.

Este escenario configura una sobrecarga redox mitocondrial en la que la generación de especies reactivas de oxígeno puede superar la capacidad antioxidante del hepatocito. La persistencia de este desequilibrio no solo favorece el daño de componentes mitocondriales, sino que también puede afectar otras estructuras celulares y activar

mecanismos relacionados con el estrés celular y la respuesta inflamatoria. De esta manera, la alteración del equilibrio redox se integra con la disfunción metabólica y el daño hepatocelular, contribuyendo, junto con otros mecanismos, a crear condiciones que pueden favorecer la progresión de la enfermedad hepática.

d) Acumulación de intermediarios y desviación anabólica

El metabolismo hepático de la fructosa no solo modifica el estado energético celular, sino que también puede aumentar la disponibilidad de intermediarios metabólicos para rutas anabólicas, particularmente para la síntesis de lípidos. Este proceso comienza con el metabolismo de la fructosa-1-fosfato, que genera gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato, intermediarios de tres carbonos capaces de incorporarse posteriormente a diferentes vías del metabolismo energético y lipídico.

Una característica relevante de esta vía es que el metabolismo inicial de la fructosa ocurre después del principal punto de regulación glucolítica mediado por la fosfofructoquinasa 1 (PFK-1). Por esta razón, ante una elevada disponibilidad de fructosa puede producirse un flujo rápido de carbono hacia intermediarios que participan tanto en la formación de glucosa y glucógeno como en la síntesis de lípidos. Esta característica contribuye a explicar por qué el consumo elevado de fructosa puede favorecer la lipogénesis hepática, especialmente cuando existe un exceso sostenido de energía y sustratos metabólicos (Baharuddin, 2025).

Parte de estos intermediarios puede contribuir a la generación de piruvato y posteriormente de acetil-CoA, molécula fundamental para la biosíntesis de ácidos grasos. El destino metabólico del acetil-CoA depende del estado energético y nutricional

del organismo; por tanto, no resulta preciso afirmar que necesariamente deja de oxidarse en el ciclo de Krebs. Sin embargo, en condiciones favorables para la síntesis de lípidos, una mayor disponibilidad de carbono puede proporcionar sustratos para la lipogénesis de novo y favorecer progresivamente la producción hepática de ácidos grasos.

Este proceso también se encuentra regulado por factores de transcripción relacionados con la respuesta a nutrientes. Entre ellos destacan la proteína de unión al elemento regulador de esteroles 1c (SREBP-1c) y la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), que participan en la regulación de genes involucrados en la lipogénesis. La activación de estas vías, junto con una elevada disponibilidad de sustratos, puede incrementar la síntesis de ácidos grasos y favorecer su esterificación para formar triglicéridos (Baharuddin, 2025).

Los triglicéridos sintetizados pueden almacenarse temporalmente en gotas lipídicas dentro del hepatocito o incorporarse a lipoproteínas para su exportación. Cuando la entrada y síntesis de lípidos superan de manera persistente su oxidación y exportación, aumenta la acumulación de triglicéridos intrahepáticos y puede desarrollarse esteatosis. No obstante, el almacenamiento de triglicéridos no debe considerarse por sí mismo el principal componente lipotóxico, ya que puede representar inicialmente una respuesta adaptativa destinada a limitar la presencia de determinadas especies lipídicas bioactivas.

La alteración adquiere mayor relevancia cuando la acumulación de grasa se acompaña de cambios en la señalización metabólica, formación de intermediarios lipídicos potencialmente perjudiciales, estrés oxidativo y otras formas de disfunción celular. De esta manera, el aumento de la lipogénesis asociado con una elevada exposición a fructosa puede integrarse

con otros mecanismos metabólicos y contribuir al establecimiento y progresión de la enfermedad hepática esteatósica.

Como se representa en la Figura 2.12, los intermediarios generados durante el metabolismo hepático de la fructosa pueden incorporarse a vías que conducen a la formación de acetil-CoA, síntesis de ácidos grasos y producción de triglicéridos, especialmente en condiciones metabólicas que favorecen la lipogénesis.

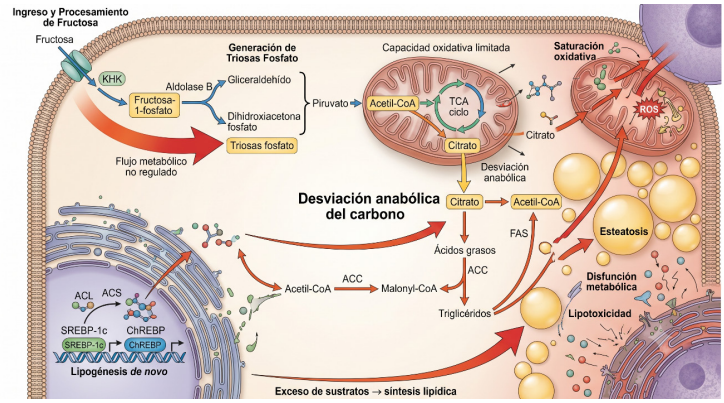


Figura 2.12. Desviación del carbono derivado de la fructosa hacia la lipogénesis hepática.

La desviación de una parte del carbono procedente de la fructosa hacia rutas lipogénicas permite comprender cómo una elevada disponibilidad de este monosacárido puede modificar la distribución de los sustratos metabólicos en el hepatocito. Más que constituir una transformación inevitable de la fructosa en grasa, este fenómeno depende de la cantidad consumida, el balance energético y el contexto metabólico. Su persistencia puede favorecer la acumulación de lípidos hepáticos y reforzar otros mecanismos de disfunción metabólica implicados en el desarrollo de la enfermedad hepática esteatósica.

e) Interferencia con la señalización energética (AMPK vs mTOR)

En condiciones fisiológicas, el aumento de la relación AMP/ATP constituye una señal de disminución de la disponibilidad energética celular y puede favorecer la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), uno de los principales sensores del estado energético. Su activación contribuye a restablecer la homeostasis mediante la estimulación de procesos productores de energía y la reducción transitoria de determinadas vías anabólicas. Entre sus efectos se encuentran la regulación de la oxidación de ácidos grasos, la síntesis lipídica y otros procesos relacionados con la utilización y conservación de energía (Hawley et al., 2014).

En el contexto de una elevada disponibilidad de fructosa, la regulación energética adquiere mayor complejidad. Aunque su rápida fosforilación puede modificar transitoriamente las concentraciones de nucleótidos energéticos, esta respuesta ocurre simultáneamente con una elevada disponibilidad de intermediarios metabólicos y con señales nutricionales y hormonales capaces de favorecer procesos anabólicos. Por esta razón, no resulta preciso asumir que el incremento de AMP inducido por el metabolismo de la fructosa conduce necesariamente a una activación eficaz de AMPK ni que existe una inhibición generalizada de esta vía. La respuesta final depende de la interacción entre el estado energético, la disponibilidad de nutrientes y diferentes sistemas de señalización celular.

En sentido funcionalmente relacionado se encuentra la vía de la diana mecanística de la rapamicina (mTOR), un sistema de señalización que integra información procedente de nutrientes, factores de crecimiento y estado energético para regular procesos relacionados con el crecimiento y el

metabolismo celular. Cuando las condiciones nutricionales son favorables, la señalización de mTOR puede estimular procesos biosintéticos, incluida la síntesis de proteínas, mientras que su interacción con otras vías metabólicas contribuye a coordinar el equilibrio entre anabolismo, catabolismo y mantenimiento celular.

AMPK y mTOR forman parte, por tanto, de una red reguladora mediante la cual el hepatocito adapta sus funciones a la disponibilidad energética y nutricional. AMPK tiende a favorecer respuestas destinadas a conservar o generar energía cuando esta resulta limitada, mientras que mTOR participa predominantemente en la promoción de procesos anabólicos cuando existe suficiente disponibilidad de nutrientes. Sin embargo, no deben interpretarse como un simple interruptor en el que una vía permanece permanentemente activada y la otra inhibida. Su actividad varía de acuerdo con el contexto metabólico y con las señales que recibe la célula.

Esta interacción también guarda relación con la autofagia, mecanismo mediante el cual la célula degrada y recicla diferentes componentes citoplasmáticos y organelos. La regulación coordinada de AMPK y mTOR participa en el control de este proceso, permitiendo ajustar el reciclaje celular a las necesidades energéticas. Las alteraciones persistentes de estos mecanismos pueden reducir la capacidad del hepatocito para responder adecuadamente al estrés metabólico y favorecer la permanencia de mitocondrias y otros componentes celulares deteriorados.

Como se representa en la Figura 2.13, AMPK y mTOR integran señales relacionadas con el estado energético y la disponibilidad de nutrientes y participan en la regulación del equilibrio entre

procesos catabólicos, anabólicos y de mantenimiento celular.

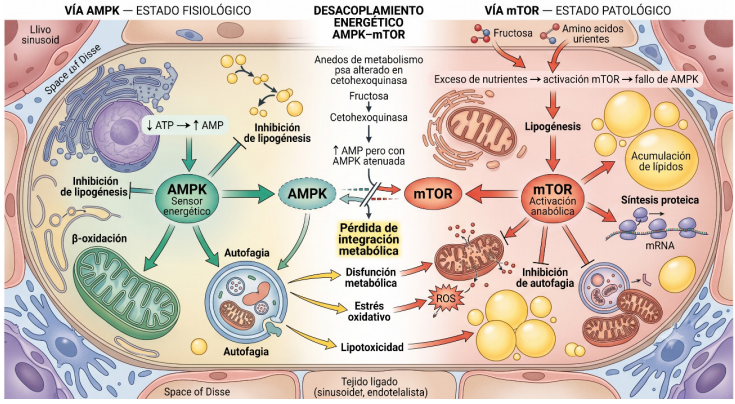


Figura 2.13. Integración de las señales energéticas y nutricionales mediante AMPK y mTOR.

La alteración persistente de los mecanismos que coordinan las señales energéticas y nutricionales puede disminuir la capacidad adaptativa del hepatocito frente a una sobrecarga metabólica. En estas condiciones, el desequilibrio entre síntesis, utilización y almacenamiento de nutrientes puede favorecer la acumulación de lípidos y comprometer mecanismos de mantenimiento celular. La interacción entre AMPK, mTOR y otras vías reguladoras debe entenderse, por tanto, como parte de una red metabólica más amplia implicada en la adaptación del hígado al exceso de nutrientes y en el desarrollo de disfunción metabólica.

f) Implicancias fisiopatológicas: del estrés energético a la lipotoxicidad

La convergencia de diferentes alteraciones asociadas con una elevada exposición a fructosa puede configurar un entorno de estrés metabólico en el hepatocito. Las perturbaciones transitorias y repetidas del estado energético, el aumento de la lipogénesis, las alteraciones del equilibrio redox y la activación de respuestas inflamatorias pueden interactuar entre sí y reducir progresivamente la

capacidad adaptativa de la célula. Por esta razón, el efecto hepático de la fructosa no debe atribuirse a un único mecanismo, sino a la interacción de diferentes procesos cuya relevancia depende de la cantidad y duración de la exposición y del contexto metabólico del individuo.

El incremento de especies reactivas de oxígeno puede contribuir a generar un entorno prooxidante capaz de afectar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Cuando la producción de estas especies supera persistentemente la capacidad de los sistemas antioxidantes, el estrés oxidativo puede alterar la función mitocondrial y diferentes vías de señalización intracelular. Estas modificaciones pueden interactuar con mecanismos inflamatorios y metabólicos, aumentando la susceptibilidad del hepatocito frente a otras formas de estrés celular.

Paralelamente, una elevada disponibilidad de fructosa puede favorecer la lipogénesis de novo mediante el aumento de sustratos lipogénicos y la regulación de factores de transcripción relacionados con la síntesis de lípidos, entre ellos SREBP-1c y ChREBP. La acumulación de triglicéridos constituye una característica de la esteatosis, aunque su almacenamiento puede representar inicialmente una respuesta adaptativa. La alteración adquiere mayor relevancia cuando aumenta la presencia de determinadas especies lipídicas bioactivas, incluidos diacilgliceroles y ceramidas, capaces de interferir con diferentes vías de señalización y contribuir a la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad.

La respuesta inflamatoria constituye otro componente de esta red fisiopatológica. El estrés celular y las señales derivadas del daño pueden activar vías de señalización como NF-κB y favorecer la producción de mediadores proinflamatorios. Cuando estas

respuestas persisten, la interacción entre hepatocitos lesionados, células de Kupffer y otras poblaciones celulares puede mantener un microambiente inflamatorio y, en determinados contextos, contribuir a la activación de mecanismos fibrogénicos.

La interacción entre acumulación de lípidos, lipotoxicidad, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación permite comprender cómo una alteración metabólica inicialmente compensada puede evolucionar hacia formas de mayor gravedad. Sin embargo, esta evolución no constituye una secuencia obligatoria. Algunos individuos pueden mantener una esteatosis relativamente estable o experimentar regresión, mientras que otros desarrollan lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis. Esta heterogeneidad constituye una característica fundamental de la enfermedad hepática esteatósica y depende de la interacción entre factores metabólicos, ambientales y biológicos.

En las formas inflamatorias, la esteatosis se acompaña de lesión hepatocelular e inflamación, condición actualmente denominada esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y tradicionalmente conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La persistencia de estos mecanismos puede favorecer el desarrollo y progresión de fibrosis en una proporción de pacientes, aumentando el riesgo de enfermedad hepática avanzada. Por ello, la fructosa debe entenderse como uno de los componentes dietarios capaces de contribuir a este entorno metabólico, y no como una causa única o inevitable de progresión.

Como se representa en la Figura 2.14, las alteraciones energéticas, lipogénicas, oxidativas e inflamatorias pueden interrelacionarse y favorecer un entorno de lipotoxicidad y daño hepatocelular.

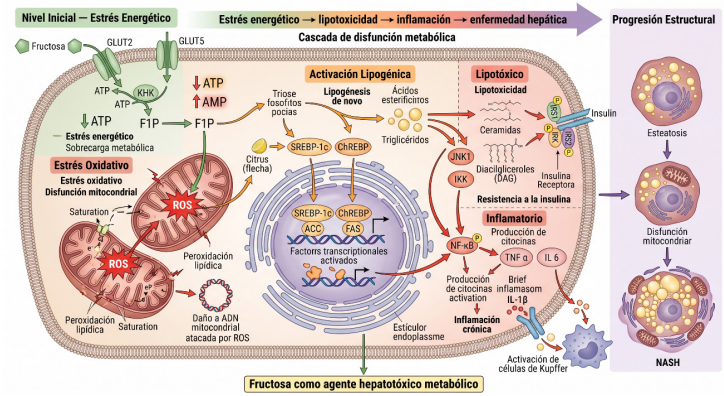


Figura 2.14. Del estrés metabólico a la lipotoxicidad y el daño hepatocelular.

En este marco, la fructosa deja de considerarse únicamente como un sustrato energético y adquiere relevancia como modulador del metabolismo hepático cuando su exposición es elevada y sostenida. Su rápida metabolización, la generación de intermediarios capaces de incorporarse a rutas lipogénicas y su interacción con mecanismos reguladores del metabolismo celular pueden favorecer alteraciones de la homeostasis hepática. Esta perspectiva amplía su papel dentro del exposoma dietario y permite comprender su contribución a la enfermedad hepática como resultado de la interacción entre alimentación, balance energético y susceptibilidad metabólica.

La programación lipogénica asociada con una elevada disponibilidad de fructosa constituye uno de los mecanismos que pueden favorecer la acumulación de lípidos en el hepatocito. En este proceso participan factores de transcripción fundamentales, entre ellos la proteína de unión al elemento regulador de esteroles 1c (SREBP-1c) y la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), responsables de regular la expresión de diversos genes relacionados con la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos.

SREBP-1c se encuentra estrechamente relacionado con la señalización nutricional e insulinodependiente y participa en la regulación de enzimas implicadas en la lipogénesis de novo. ChREBP, por su parte, responde especialmente a metabolitos derivados de los carbohidratos y regula genes vinculados con el metabolismo glucolítico y lipogénico. Ambos factores contribuyen así a coordinar la utilización del exceso de carbono y su incorporación a rutas de síntesis y almacenamiento de lípidos.

Durante el metabolismo de la fructosa, la rápida generación de intermediarios de tres carbonos y su incorporación a diferentes vías metabólicas pueden crear condiciones favorables para la activación de programas lipogénicos. Sin embargo, este efecto no debe interpretarse como una respuesta necesariamente desregulada, permanente o carente de mecanismos de control, ya que su magnitud depende de la cantidad consumida, el balance energético, el estado hormonal y las condiciones metabólicas del individuo. Cuando la estimulación de estas vías persiste en un contexto de exceso energético, puede aumentar la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y favorecer su acumulación intrahepática cuando su entrada y producción superan la capacidad de oxidación y exportación del hígado.

a) SREBP-1c: eje lipogénico dependiente de insulina y señalización anabólica

El factor de transcripción SREBP-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c) constituye uno de los principales reguladores de la lipogénesis hepática. Se sintetiza como una proteína precursora asociada a la membrana del retículo endoplásmico y, tras recibir las señales metabólicas correspondientes, experimenta un procesamiento proteolítico que libera su forma activa. Esta fracción se transloca al núcleo,

donde regula la expresión de genes implicados en la síntesis y transformación de ácidos grasos.

En condiciones de elevada disponibilidad de nutrientes, la actividad de SREBP-1c puede aumentar mediante la interacción de diferentes señales metabólicas y hormonales. La insulina constituye uno de sus principales reguladores y puede estimular la expresión y el procesamiento de SREBP-1c mediante vías intracelulares en las que participan PI3K, Akt y mTORC1. En el contexto de una elevada exposición a fructosa, estos mecanismos pueden coexistir con una mayor disponibilidad de sustratos para la lipogénesis y con otras señales sensibles a carbohidratos, favoreciendo un entorno metabólico orientado hacia la síntesis de lípidos. No obstante, la respuesta depende del estado nutricional, hormonal y metabólico y no debe interpretarse como una activación necesariamente permanente de SREBP-1c.

Una vez activado, SREBP-1c regula genes que codifican enzimas fundamentales de la lipogénesis de novo. Entre ellas se encuentra la acetil-CoA carboxilasa (ACC), que cataliza la formación de malonil-CoA a partir de acetil-CoA, y la sintasa de ácidos grasos (FASN), responsable de etapas esenciales de la síntesis de ácidos grasos. También participa en la regulación de la estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1), enzima involucrada en la formación de ácidos grasos monoinsaturados. La coordinación de estas vías incrementa la capacidad del hepatocito para sintetizar ácidos grasos y destinarlos posteriormente a diferentes rutas metabólicas, incluida la formación de triglicéridos.

Cuando la estimulación lipogénica persiste en un contexto de exceso energético, el incremento de

la síntesis de ácidos grasos puede contribuir a una mayor disponibilidad de lípidos hepáticos. Parte de estos ácidos grasos se esterifica y almacena como triglicéridos en gotas lipídicas, mientras que otra parte puede incorporarse a diferentes especies lipídicas. Por ello, la acumulación de triglicéridos no debe equipararse directamente con lipotoxicidad, ya que su almacenamiento puede desempeñar inicialmente una función adaptativa; el daño metabólico depende en mayor medida de la composición y distribución de las especies lipídicas y de su interacción con otros mecanismos de estrés celular.

La formación de malonil-CoA introduce además un importante punto de conexión entre la síntesis y la oxidación de ácidos grasos. El malonil-CoA inhibe la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), reguladora del transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria para su β-oxidación. En condiciones lipogénicas, este mecanismo contribuye a coordinar el metabolismo evitando que la síntesis y la oxidación de ácidos grasos se desarrollen simultáneamente a máxima intensidad. Cuando la lipogénesis permanece elevada, el aumento de malonil-CoA puede contribuir a reducir la entrada mitocondrial de determinados ácidos grasos y favorecer su disponibilidad para rutas de esterificación y almacenamiento.

Como se representa en la Figura 2.15, SREBP-1c conecta las señales nutricionales e insulinodependientes con la expresión de enzimas lipogénicas y con la regulación del destino metabólico de los ácidos grasos, constituyendo un nodo relevante en la adaptación hepática frente a una elevada disponibilidad de nutrientes.

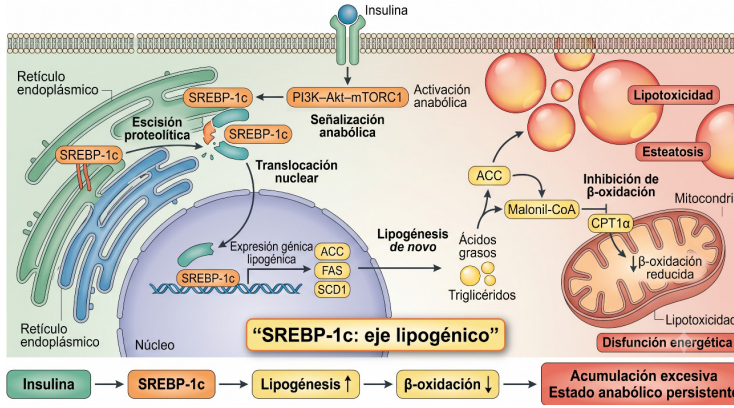


Figura 2.15. SREBP-1c como eje regulador de la lipogénesis hepática dependiente de insulina.

La activación persistente de SREBP-1c en condiciones de elevada disponibilidad de nutrientes puede favorecer un estado metabólico predominantemente anabólico en el hepatocito, caracterizado por un aumento de la expresión de genes lipogénicos y de la síntesis de ácidos grasos. Cuando este estímulo se mantiene y la producción y entrada de lípidos exceden su oxidación y exportación, puede favorecerse su acumulación intrahepática y el desarrollo de esteatosis. En presencia de otras alteraciones metabólicas, la actividad de SREBP-1c puede integrarse con mecanismos de resistencia a la insulina, estrés oxidativo y formación de especies lipídicas bioactivas, contribuyendo a la lipotoxicidad y al daño hepatocelular. De esta manera, SREBP-1c constituye un nodo regulador relevante en la conexión entre el exceso de nutrientes, la lipogénesis de novo y la fisiopatología de la enfermedad hepática esteatósica.

b) ChREBP: sensor de carbohidratos y amplificador metabólico independiente de insulina

El factor de transcripción ChREBP (Carbohydrate Response Element-Binding Protein) desempeña un

papel relevante en la regulación del metabolismo hepático en respuesta a la disponibilidad de carbohidratos. Su actividad permite vincular la presencia de determinados metabolitos derivados de los carbohidratos con la expresión de genes relacionados con la glucólisis y la lipogénesis. Aunque su regulación puede interactuar con el entorno hormonal, ChREBP responde principalmente a señales derivadas del metabolismo de los carbohidratos, característica que le confiere especial importancia para comprender la respuesta hepática frente a una elevada disponibilidad de fructosa.

La actividad de ChREBP está regulada por diferentes metabolitos y mecanismos intracelulares. Entre las señales propuestas se encuentran metabolitos derivados de la glucosa y de otras rutas del metabolismo de los carbohidratos, incluidos intermediarios relacionados con la glucosa-6-fosfato y la vía de las pentosas fosfato. El modelo clásico atribuyó un papel importante a la xilulosa-5-fosfato y a cambios en el estado de fosforilación de ChREBP; sin embargo, actualmente su regulación se considera más compleja e incluye modificaciones postraduccionales, cambios en su localización celular y mecanismos transcripcionales. Por esta razón, no resulta preciso describir su activación únicamente como un proceso de desfosforilación seguido de translocación nuclear.

Una vez activo en el núcleo, ChREBP regula la expresión de genes relacionados con la utilización de carbohidratos y la síntesis de lípidos. Entre sus dianas metabólicas se encuentran genes vinculados con enzimas glucolíticas y lipogénicas que facilitan la utilización de los intermediarios carbonados y su incorporación a diferentes rutas biosintéticas. De esta manera, ChREBP contribuye a coordinar la disponibilidad de carbohidratos con la capacidad

del hepatocito para sintetizar ácidos grasos y otros productos metabólicos.

En condiciones de elevada exposición a fructosa, la generación de intermediarios metabólicos puede favorecer señales capaces de aumentar la actividad de ChREBP y la expresión de genes relacionados con la lipogénesis. Sin embargo, este mecanismo no implica que todo el carbono procedente de la fructosa sea dirigido hacia la síntesis de lípidos. Su destino depende del estado energético, la disponibilidad de otros nutrientes y las necesidades metabólicas del organismo. Cuando existe un exceso energético persistente, la activación de programas regulados por ChREBP puede contribuir al incremento de la lipogénesis de novo y favorecer la acumulación de lípidos intrahepáticos.

La función de ChREBP adquiere especial relevancia al considerar que la respuesta hepática al exceso de carbohidratos no depende exclusivamente de la señalización de la insulina. La integración de señales derivadas directamente del metabolismo de los carbohidratos permite al hepatocito ajustar la expresión de genes metabólicos a la disponibilidad de sustratos. Cuando esta regulación ocurre de forma reiterada en un contexto de elevada ingesta energética y abundancia de azúcares simples, puede contribuir a un perfil metabólico favorable a la síntesis y almacenamiento de lípidos.

Como se representa en la Figura 2.16, ChREBP integra señales metabólicas derivadas de la disponibilidad de carbohidratos y regula genes relacionados con su utilización y con la lipogénesis, estableciendo un vínculo entre el metabolismo de los carbohidratos y la síntesis hepática de lípidos.

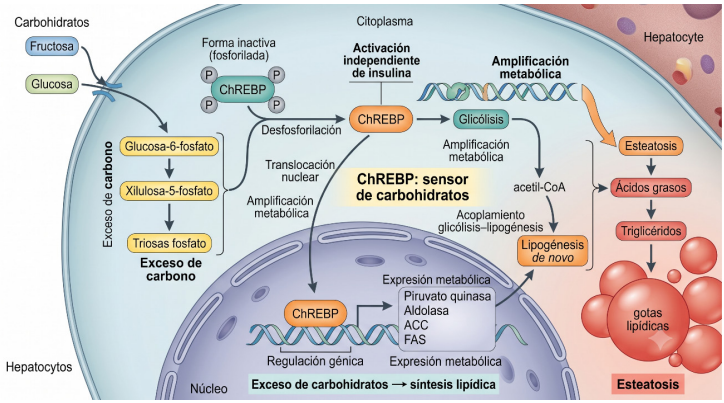


Figura 2.16. ChREBP en la integración de señales metabólicas derivadas de carbohidratos.

ChREBP constituye así un importante punto de conexión entre la disponibilidad de carbohidratos y la regulación transcripcional del metabolismo hepático. Su participación en la respuesta a una elevada exposición a fructosa contribuye a explicar el aumento de la capacidad lipogénica del hepatocito, aunque este efecto depende del contexto nutricional y metabólico y no debe interpretarse como un mecanismo aislado o exclusivamente responsable de la esteatosis. Su interacción con otros reguladores metabólicos permite comprender mejor cómo la exposición persistente a un exceso de azúcares simples puede favorecer alteraciones del metabolismo lipídico hepático.

c) Sinergia SREBP-1c – ChREBP: un circuito anabólico auto-reforzado

Uno de los aspectos más relevantes de la regulación de la lipogénesis hepática es la interacción entre SREBP-1c y ChREBP. Aunque responden a señales metabólicas parcialmente diferentes, ambos factores pueden converger sobre genes relacionados con la síntesis de ácidos grasos, favoreciendo una respuesta lipogénica coordinada cuando existe una elevada disponibilidad de nutrientes. Sus principales características se resumen en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1. Características funcionales de SREBP-1c y ChREBP en la regulación de la lipogénesis hepática.

Característica	SREBP-1c	ChREBP
Dependencia de insulina	Alta	Baja
Activación por fructosa	Indirecta	Directa
Función principal	Lipogénesis	Glicólisis + lipogénesis
Efecto conjunto	↑↑ síntesis de ácidos grasos	

La interacción entre ChREBP y SREBP-1c permite coordinar diferentes componentes de la respuesta lipogénica hepática. Aunque ambos factores responden a señales metabólicas parcialmente distintas, sus funciones convergen en la regulación de genes relacionados con la utilización de carbohidratos y la síntesis de ácidos grasos. Esta complementariedad facilita la adaptación del hepatocito a una elevada disponibilidad de nutrientes y, cuando el estímulo nutricional persiste, puede contribuir al incremento de la lipogénesis de novo.

ChREBP participa principalmente en la respuesta transcripcional a metabolitos derivados de los carbohidratos y regula genes relacionados con su utilización y con la generación de intermediarios que pueden incorporarse a diferentes rutas metabólicas. En condiciones de elevada disponibilidad de fructosa, estos intermediarios pueden contribuir a la formación de piruvato y acetil-CoA y proporcionar sustratos para la síntesis de ácidos grasos. De esta manera, la actividad de ChREBP establece un vínculo entre la disponibilidad de carbohidratos y las rutas encargadas de su utilización y almacenamiento.

SREBP-1c, por su parte, regula la expresión de diferentes componentes de la maquinaria

lipogénica del hepatocito. Entre sus dianas se encuentran enzimas como la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa de ácidos grasos, que participan en etapas fundamentales de la lipogénesis de novo. Su actividad puede aumentar la capacidad del hígado para utilizar los sustratos disponibles en la síntesis de ácidos grasos y favorecer posteriormente su incorporación a triglicéridos y otras especies lipídicas.

La convergencia funcional de ChREBP y SREBP-1c conecta, por tanto, la disponibilidad de sustratos derivados de los carbohidratos con la expresión de la maquinaria necesaria para la síntesis de lípidos. En situaciones de elevada disponibilidad energética, esta coordinación puede incrementar la lipogénesis de novo. Cuando la síntesis y la entrada de ácidos grasos superan de manera persistente su oxidación y exportación, aumenta la probabilidad de acumulación de triglicéridos intrahepáticos y de desarrollo de esteatosis.

Desde una perspectiva fisiopatológica, esta interacción constituye uno de los mecanismos mediante los cuales una exposición elevada y persistente a carbohidratos simples puede modificar el metabolismo lipídico hepático. La participación coordinada de ChREBP y SREBP-1c favorece la conexión entre el metabolismo de los carbohidratos y la lipogénesis, pero no constituye por sí sola un mecanismo suficiente para explicar la progresión de la enfermedad. Su importancia debe interpretarse dentro de una red más amplia en la que intervienen el balance energético, la resistencia a la insulina, la composición de las especies lipídicas, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria.

d) Reprogramación metabólica y destinos del acetil-CoA

El metabolismo hepático de la fructosa puede modificar el destino de los intermediarios carbonados

y aumentar su disponibilidad para diferentes rutas metabólicas. El acetil-CoA ocupa una posición central en esta regulación, ya que conecta la oxidación de nutrientes con procesos biosintéticos como la síntesis de ácidos grasos y colesterol. Su destino depende del estado energético, hormonal y nutricional del hepatocito; por ello, no existe una distribución fija entre el ciclo de Krebs, la cetogénesis y las diferentes vías de biosíntesis.

La rápida metabolización de la fructosa genera triosas fosfato que pueden incorporarse a diferentes rutas y contribuir, a través de la formación de piruvato, a la disponibilidad de acetil-CoA. En condiciones de elevada ingesta energética, una parte de este carbono puede destinarse a la lipogénesis de novo. Este proceso se encuentra relacionado con la disponibilidad de sustratos y con la regulación transcripcional mediada por factores como ChREBP y SREBP-1c, que aumentan la capacidad del hepatocito para sintetizar ácidos grasos.

Para participar en la lipogénesis, el acetil-CoA de origen mitocondrial se integra en mecanismos de transferencia de carbono hacia el citosol, donde puede utilizarse como precursor de la síntesis de ácidos grasos. Posteriormente, la acetil-CoA carboxilasa cataliza su conversión en malonil-CoA, mientras que otras enzimas lipogénicas intervienen en la formación y modificación de las cadenas de ácidos grasos. Estos productos pueden esterificarse y participar en la síntesis de triglicéridos y otras especies lipídicas.

El acetil-CoA también constituye un precursor de la biosíntesis de colesterol. Sin embargo, no resulta preciso afirmar que una elevada exposición a fructosa provoca necesariamente una limitación de su entrada al ciclo de Krebs por saturación de la cadena respiratoria. El metabolismo oxidativo y la lipogénesis se encuentran regulados de manera

dinámica y pueden experimentar modificaciones según el balance energético y el estado metabólico. En situaciones de exceso nutricional persistente, una mayor disponibilidad de sustratos y la activación de programas lipogénicos pueden favorecer que una proporción mayor del carbono disponible se incorpore a rutas de síntesis y almacenamiento de lípidos.

Los ácidos grasos producidos pueden esterificarse para formar triglicéridos y almacenarse en gotas lipídicas dentro del hepatocito. Este almacenamiento puede constituir inicialmente una respuesta adaptativa que limita la presencia de determinadas especies lipídicas bioactivas. No obstante, cuando la entrada y síntesis de lípidos permanecen elevadas durante periodos prolongados y superan su utilización y eliminación, aumenta el contenido de triglicéridos intrahepáticos y puede favorecerse el establecimiento de esteatosis.

Una parte de los triglicéridos hepáticos también puede incorporarse a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y exportarse hacia la circulación. Esta vía constituye un mecanismo importante para mantener el equilibrio lipídico hepático, aunque su incremento puede no ser suficiente para compensar una producción y disponibilidad persistentemente elevadas de lípidos. El contenido de grasa hepática resulta, por tanto, del balance dinámico entre captación y síntesis de ácidos grasos, oxidación, almacenamiento y exportación.

Como se representa en la Figura 2.17, el acetil-CoA constituye un nodo metabólico que conecta el metabolismo de los carbohidratos con la oxidación energética y diferentes rutas biosintéticas. En condiciones de elevada exposición a fructosa y exceso energético, el aumento de sustratos y de la capacidad lipogénica puede favorecer una mayor

incorporación del carbono a la síntesis de ácidos grasos, colesterol y triglicéridos.

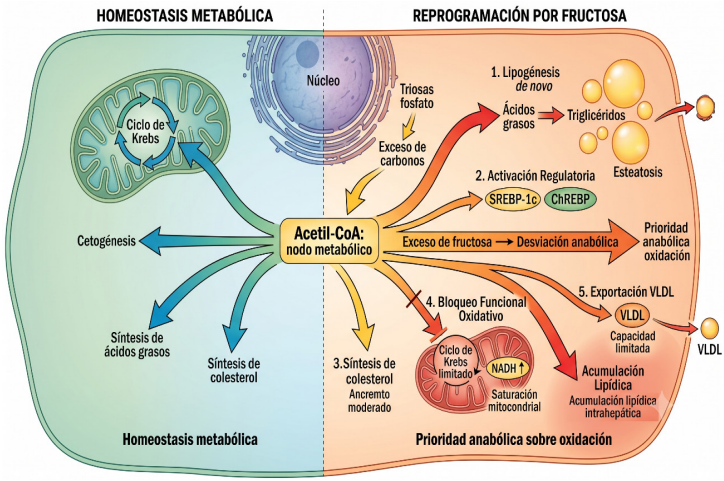


Figura 2.17. Destinos metabólicos del acetil-CoA y su relación con la lipogénesis inducida por fructosa.

La modificación del destino metabólico del acetil-CoA en condiciones de elevada exposición a fructosa refleja una adaptación del metabolismo hepático frente a la abundancia de sustratos energéticos. En un contexto de exceso energético persistente, una mayor proporción del carbono disponible puede incorporarse a rutas anabólicas, particularmente a la síntesis de ácidos grasos y otros lípidos, sin que ello implique necesariamente la supresión de las vías oxidativas. El acetil-CoA constituye así un intermediario clave en la conexión entre el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Cuando estas adaptaciones persisten y se acompañan de una elevada actividad lipogénica, pueden contribuir a alterar la homeostasis lipídica y favorecer la acumulación de grasa intrahepática, integrándose con otros mecanismos implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática esteatósica.

e) Lipotoxicidad cualitativa: importancia de la composición lipídica

En el contexto de las alteraciones metabólicas asociadas con una elevada exposición a fructosa, el daño hepático no depende exclusivamente de la cantidad total de lípidos acumulados, sino también de la naturaleza, distribución y destino metabólico de las diferentes especies lipídicas. La lipogénesis de novo puede modificar tanto la disponibilidad como la composición de los ácidos grasos sintetizados y favorecer, bajo determinadas condiciones, la formación de especies lipídicas bioactivas capaces de alterar la señalización y la homeostasis celular.

Entre los lípidos relacionados con estos procesos se encuentran determinados ácidos grasos saturados, cuyo exceso puede alterar la composición de las membranas y participar en mecanismos de estrés celular. Sin embargo, su efecto depende de la especie lipídica, su concentración, localización y destino metabólico, por lo que no debe atribuirse una acción citotóxica uniforme a todos los ácidos grasos saturados.

Una parte de los ácidos grasos disponibles puede incorporarse a triglicéridos y almacenarse en gotas lipídicas, mecanismo que puede desempeñar inicialmente una función adaptativa. En cambio, la acumulación de determinados intermediarios bioactivos, entre ellos los diacilgliceroles (DAG) y las ceramidas, puede interferir con diferentes vías de señalización metabólica. Estas especies han sido relacionadas con alteraciones de la señalización de la insulina, estrés celular y otros mecanismos implicados en la disfunción hepatocelular.

Esta distinción permite comprender que la esteatosis y la lipotoxicidad no constituyen fenómenos equivalentes. Mientras la primera describe principalmente la acumulación excesiva de grasa en el hepatocito, la segunda depende en mayor medida de la presencia y actividad biológica de determinadas especies lipídicas y de su interacción

con mecanismos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inflamación.

Como se representa en la Figura 2.18, la repercusión metabólica de la acumulación lipídica depende no solo de su magnitud, sino también de la composición y el destino celular de las diferentes especies lipídicas.

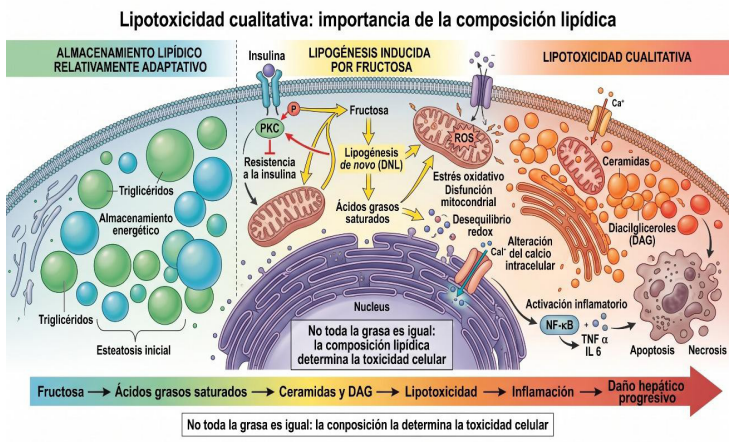


Figura 2.18. Lipotoxicidad hepática y relevancia de la composición de las especies lipídicas.

Los intermediarios lipídicos bioactivos pueden participar en diferentes mecanismos de alteración de la señalización metabólica hepática. Entre ellos, la acumulación de diacilgliceroles (DAG) se ha relacionado con la activación de determinadas isoformas de la proteína quinasa C (PKC), capaces de interferir con componentes de la vía de señalización de la insulina y contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina hepática. Las ceramidas, por su parte, pueden modificar otras vías relacionadas con la señalización metabólica y la supervivencia celular. Estas alteraciones pueden integrarse con el aumento de la disponibilidad de ácidos grasos y otros cambios metabólicos que favorecen la persistencia de la acumulación lipídica.

La presencia excesiva de determinadas especies lipídicas también puede afectar la función

mitocondrial, el equilibrio redox, la homeostasis del calcio y el funcionamiento del retículo endoplásmico. Cuando estas alteraciones persisten, la capacidad adaptativa del hepatocito puede verse comprometida y aumentar la producción de señales asociadas con el estrés celular. La interacción entre lipotoxicidad, estrés oxidativo y disfunción de organelos puede favorecer, a su vez, la activación de diferentes vías inflamatorias.

Cuando el estrés lipotóxico supera los mecanismos celulares de adaptación y reparación, puede favorecer distintas modalidades de muerte hepatocelular. La pérdida de hepatocitos y la liberación de señales asociadas con el daño pueden estimular células inmunitarias residentes y reclutadas, amplificando la respuesta inflamatoria. Si este proceso persiste, la comunicación entre hepatocitos lesionados, células de Kupffer y células estrelladas hepáticas puede contribuir al establecimiento de respuestas fibrogénicas y a la progresión de la lesión hepática.

La lipotoxicidad permite comprender, por tanto, que las consecuencias de la acumulación de grasa hepática dependen no solo de su magnitud, sino también de la naturaleza y el destino metabólico de las especies lipídicas presentes. Los triglicéridos almacenados, los DAG, las ceramidas y otros lípidos bioactivos poseen efectos celulares diferentes, por lo que la composición del contenido lipídico constituye un elemento relevante para determinar sus repercusiones metabólicas. Esta distinción ayuda a explicar por qué grados similares de esteatosis pueden acompañarse de respuestas hepatocelulares diferentes y por qué la acumulación de grasa no implica necesariamente el mismo grado de lipotoxicidad o progresión de la enfermedad.

f) Interacción con mitocondria y estrés oxidativo

La acumulación excesiva de lípidos en el hepatocito puede desencadenar diferentes respuestas

adaptativas destinadas a mantener la homeostasis energética y limitar el exceso de ácidos grasos. Entre estas respuestas se encuentran modificaciones de la β-oxidación mitocondrial, mediante la cual los ácidos grasos son utilizados como sustratos para la producción de energía. En las etapas iniciales de una sobrecarga metabólica, la capacidad oxidativa puede aumentar como mecanismo compensatorio; sin embargo, cuando la disponibilidad de lípidos permanece elevada y se combina con otras alteraciones metabólicas, esta adaptación puede resultar insuficiente para evitar su acumulación y el desarrollo de disfunción celular.

La oxidación de ácidos grasos genera equivalentes reducidos que transfieren electrones hacia la cadena respiratoria mitocondrial. En condiciones fisiológicas, este proceso permite la síntesis eficiente de ATP y se acompaña de una producción controlada de especies reactivas de oxígeno (ROS). Cuando existe una elevada disponibilidad de sustratos y se altera la función mitocondrial, puede producirse un desequilibrio entre la generación de ROS y la capacidad de los sistemas antioxidantes para neutralizarlas. Por ello, resulta más preciso hablar de una alteración del equilibrio redox mitocondrial que de una saturación generalizada de los complejos de la cadena respiratoria.

La persistencia de un ambiente oxidativo puede afectar diferentes componentes mitocondriales, incluidos los lípidos de membrana, las proteínas y el ADN mitocondrial. Estas alteraciones pueden comprometer progresivamente la eficiencia de la fosforilación oxidativa y modificar la capacidad del hepatocito para responder a nuevas demandas metabólicas. A su vez, el deterioro de la función mitocondrial puede favorecer una mayor alteración del equilibrio redox, estableciendo mecanismos de retroalimentación capaces de mantener el estrés celular.

Como se representa en la Figura 2.19, la interacción entre una elevada disponibilidad de ácidos grasos, las modificaciones de la oxidación mitocondrial y el desequilibrio entre producción y neutralización de especies reactivas puede contribuir al desarrollo de estrés oxidativo y disfunción hepatocelular.

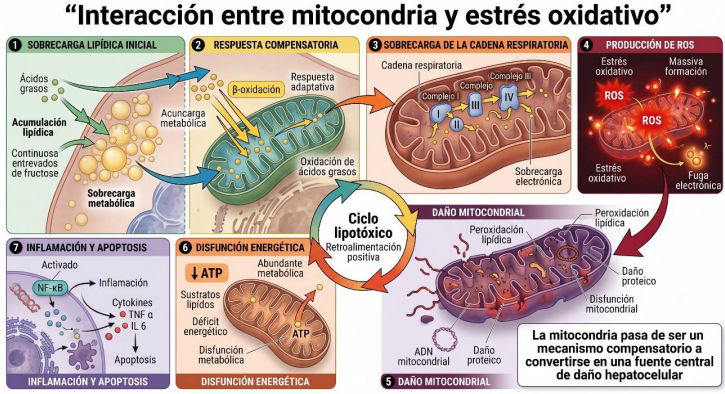


Figura 2.19. Interacción entre la función mitocondrial y el estrés oxidativo en la sobrecarga lipídica hepática.

La alteración persistente de la función mitocondrial puede traducirse en una menor eficiencia metabólica y en dificultades para responder adecuadamente a las demandas energéticas del hepatocito. En estas condiciones puede producirse un desequilibrio entre la elevada disponibilidad de sustratos y la capacidad celular para utilizarlos de manera eficiente. Este escenario favorece la persistencia del estrés metabólico y puede interactuar con vías relacionadas con la inflamación y, cuando el daño supera la capacidad adaptativa y reparadora de la célula, con mecanismos de muerte hepatocelular.

La interacción entre acumulación de lípidos, estrés oxidativo y alteración de la función mitocondrial puede establecer mecanismos de retroalimentación que favorecen la persistencia del estrés lipotóxico. La elevada disponibilidad de determinadas especies lipídicas puede afectar la función mitocondrial, mientras que el deterioro de esta organela puede modificar la capacidad de oxidación de ácidos

grasos y el equilibrio redox. Estas alteraciones pueden facilitar la permanencia de lípidos bioactivos y aumentar la susceptibilidad del hepatocito frente a nuevos estímulos metabólicos, reforzando progresivamente la disfunción celular.

La relación entre las especies lipídicas, la función mitocondrial y el estrés oxidativo constituye, por tanto, uno de los componentes relevantes de la fisiopatología de la enfermedad hepática esteatósica. Cuando los mecanismos compensatorios dejan de ser suficientes para mantener la homeostasis, la persistencia del estrés metabólico puede favorecer respuestas inflamatorias, lesión hepatocelular y, en determinados individuos, mecanismos asociados con la progresión de la enfermedad. Este proceso debe entenderse como parte de una red fisiopatológica dinámica y multifactorial, y no como una secuencia inevitable desde la acumulación de lípidos hasta formas avanzadas de daño hepático.

g) Dimensión epigenética y persistencia del fenotipo lipogénico

La exposición persistente a condiciones nutricionales que favorecen la lipogénesis puede asociarse con modificaciones de la regulación génica que trascienden la activación inmediata de factores de transcripción como SREBP-1c y ChREBP. Entre estos mecanismos se encuentran cambios epigenéticos capaces de modificar la accesibilidad de la cromatina y la expresión de genes relacionados con el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Estas modificaciones constituyen una posible vía mediante la cual determinadas exposiciones dietarias pueden producir efectos metabólicos que persisten durante periodos variables, aunque su estabilidad y reversibilidad dependen del contexto celular y de la duración de la exposición.

Entre los mecanismos epigenéticos implicados se encuentran las modificaciones de histonas,

incluida su acetilación, capaces de modificar la organización de la cromatina y facilitar o restringir la actividad transcripcional. En condiciones metabólicas específicas, cambios en estas marcas pueden asociarse con variaciones en la expresión de genes involucrados en la lipogénesis y otras rutas del metabolismo energético. Sin embargo, no resulta preciso afirmar que la activación prolongada de SREBP-1c y ChREBP conduce necesariamente a una programación epigenética permanente del hepatocito, ya que la relación entre señales nutricionales, factores de transcripción y modificaciones de la cromatina es dinámica y potencialmente reversible.

La regulación mediada por microARN constituye otro nivel de control postranscripcional relevante para la homeostasis hepática. Entre los microARN estudiados en este contexto se encuentran miR-33 y miR-122, relacionados con diferentes aspectos del metabolismo de los lípidos y el colesterol. Sus efectos dependen de las moléculas diana, del estado metabólico y de otras redes reguladoras, por lo que las modificaciones de su expresión no deben interpretarse exclusivamente como mecanismos destinados a incrementar la lipogénesis.

La persistencia temporal de determinadas modificaciones epigenéticas ha dado lugar al concepto de memoria metabólica para describir situaciones en las que exposiciones metabólicas previas pueden influir sobre respuestas celulares posteriores. No obstante, en el contexto específico de la fructosa y la lipogénesis hepática, este concepto debe utilizarse con cautela. La evidencia disponible permite plantear que las exposiciones nutricionales prolongadas pueden dejar modificaciones regulatorias relativamente persistentes, pero no que el hepatocito mantenga inevitablemente activa la lipogénesis después de desaparecer el estímulo dietario.

Como se representa en la Figura 2.20, las señales nutricionales pueden interactuar con factores de transcripción, modificaciones de la cromatina y mecanismos de regulación postranscripcional, estableciendo diferentes niveles de control sobre la expresión de genes metabólicos.

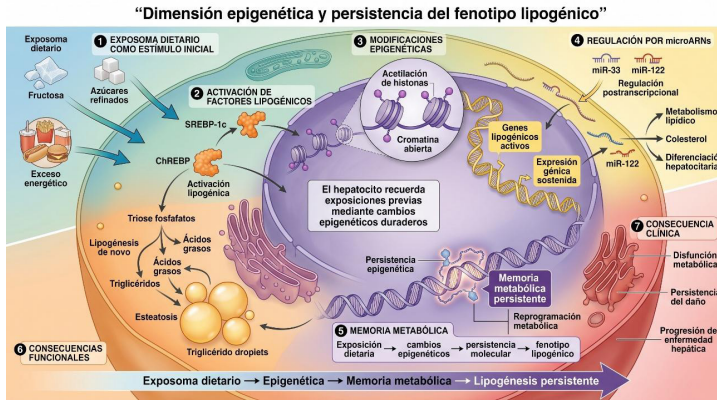


Figura 2.20. Regulación epigenética y persistencia de las alteraciones del fenotipo metabólico hepático.

Este concepto posee importantes implicaciones fisiopatológicas, ya que determinadas modificaciones epigenéticas asociadas con exposiciones metabólicas prolongadas pueden influir sobre la respuesta posterior del hepatocito. Sin embargo, no resulta preciso atribuir exclusivamente a estos mecanismos la persistencia de una lipogénesis elevada después de una intervención dietética, debido a que la respuesta metabólica también depende de factores como la sensibilidad a la insulina, el balance energético, la composición corporal y la duración e intensidad de las exposiciones previas. Las modificaciones epigenéticas pueden constituir uno de los mecanismos que condicionan la capacidad de adaptación y recuperación metabólica, aunque muchas de ellas son dinámicas y potencialmente reversibles.

La dimensión epigenética añade así un nivel adicional de complejidad a la relación entre fructosa, exposoma dietario y metabolismo hepático. Las respuestas del hepatocito no dependen exclusivamente de las condiciones nutricionales presentes, sino que también pueden estar moduladas por exposiciones metabólicas previas capaces de influir temporalmente sobre la regulación de la expresión génica. Esta perspectiva permite incorporar la historia metabólica del individuo al análisis de la enfermedad hepática, sin asumir que las modificaciones adquiridas sean permanentes o que determinen inevitablemente la progresión hacia formas más avanzadas de enfermedad.

h) Correlato histopatológico

Desde una perspectiva histopatológica, las alteraciones del metabolismo lipídico hepático pueden manifestarse mediante diferentes cambios morfológicos cuya combinación permite valorar la presencia y gravedad de la enfermedad. Uno de los hallazgos característicos es la esteatosis macrovesicular, definida por la presencia de grandes gotas lipídicas en el citoplasma de los hepatocitos que pueden desplazar el núcleo hacia la periferia. También pueden observarse gotas de menor tamaño y patrones mixtos, por lo que la morfología de la acumulación lipídica puede presentar variaciones entre pacientes y según el contexto de la enfermedad.

En adultos, la esteatosis y otras lesiones asociadas suelen presentar inicialmente una distribución predominante en la región centrolobulillar, correspondiente a la zona 3 del acino hepático. Esta región posee características metabólicas y de oxigenación particulares que pueden aumentar su susceptibilidad frente a determinadas formas de estrés metabólico. Sin embargo, la distribución

histológica puede modificarse conforme evoluciona la enfermedad y no debe considerarse uniforme en todos los pacientes.

Cuando la lesión hepatocelular se acompaña de inflamación, pueden aparecer cambios morfológicos adicionales, entre los que destaca la balonización hepatocitaria. Los hepatocitos balonizados presentan aumento de tamaño y alteraciones de la organización citoplasmática y del citoesqueleto. Este hallazgo, junto con la esteatosis y la inflamación lobulillar, constituye uno de los elementos histológicos relevantes para caracterizar las formas inflamatorias de la enfermedad hepática esteatósica.

La inflamación lobulillar se manifiesta mediante pequeños focos de células inflamatorias distribuidos en el parénquima y puede coexistir con diferentes grados de lesión hepatocelular. Cuando los estímulos lesivos y las respuestas inflamatorias persisten, pueden activarse las células estrelladas hepáticas y aumentar la producción de componentes de la matriz extracelular. En las fases iniciales de fibrosis asociada con este tipo de enfermedad puede observarse un patrón predominantemente perisinusoidal y pericelular en la zona 3, que posteriormente puede extenderse y adquirir patrones más complejos.

Como se representa en la Figura 2.21, la enfermedad hepática esteatósica puede presentar un espectro histopatológico que comprende acumulación de grasa, balonización hepatocitaria, inflamación lobulillar y diferentes grados y patrones de fibrosis. Estos hallazgos no deben interpretarse como etapas obligatoriamente consecutivas, debido a que su presencia, intensidad y evolución pueden variar considerablemente entre individuos.

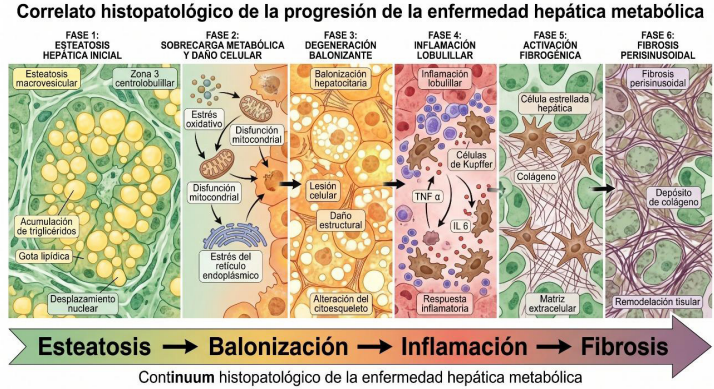


Figura 2.21. Correlato histopatológico de la enfermedad hepática esteatósica y su progresión.

Los hallazgos histopatológicos permiten diferenciar la acumulación lipídica de formas caracterizadas por lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis. Aunque la esteatosis puede permanecer estable o experimentar regresión en algunos individuos, la presencia de balonización, inflamación y, especialmente, fibrosis identifica alteraciones de mayor relevancia clínica. La evolución hacia estadios avanzados no constituye un desenlace inevitable, sino una trayectoria condicionada por la persistencia del daño y por múltiples factores metabólicos, ambientales y propios del individuo.

Las alteraciones de la oxidación de ácidos grasos constituyen un componente relevante de la homeostasis lipídica hepática y pueden contribuir al desarrollo de esteatosis cuando se combinan con un aumento persistente de la entrada y síntesis de lípidos. El contenido de grasa del hepatocito depende del equilibrio entre captación de ácidos grasos, lipogénesis de novo, oxidación y exportación de triglicéridos. Por esta razón, la acumulación lipídica asociada con una elevada exposición a fructosa no debe atribuirse exclusivamente a una inhibición de la β-oxidación, sino a modificaciones

simultáneas de diferentes componentes de este balance metabólico.

La oxidación de ácidos grasos se desarrolla principalmente en las mitocondrias, aunque los peroxisomas también participan en el procesamiento de determinadas especies, especialmente ácidos grasos de cadena muy larga. La regulación de estas vías involucra diferentes mecanismos transcripcionales y enzimáticos, entre los que destacan el receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPARα) y la carnitina palmitoiltransferasa 1 alfa (CPT1α). Ambos desempeñan funciones relevantes en la adaptación del metabolismo hepático a los cambios en la disponibilidad y utilización de ácidos grasos.

PPARα es un receptor nuclear que regula la expresión de numerosos genes relacionados con el catabolismo de los ácidos grasos. Entre sus funciones se encuentran la regulación de la α-oxidación mitocondrial y peroxisomal, el transporte de lípidos y la cetogénesis. Entre los genes vinculados con estas funciones se encuentran CPT1A, ACOX1 y HMGCS2, además de otros componentes de las rutas oxidativas. De esta manera, PPARα contribuye a adaptar la capacidad oxidativa del hígado a las necesidades energéticas y a la disponibilidad de lípidos.

En condiciones de sobrecarga nutricional persistente pueden producirse alteraciones en la regulación de PPARα y de sus vías asociadas. Sin embargo, no resulta preciso afirmar que una elevada ingesta de fructosa produce necesariamente una represión sostenida de PPARα y, como consecuencia directa, una disminución generalizada de la α-oxidación. La respuesta oxidativa hepática es dinámica y puede incluir inicialmente mecanismos compensatorios destinados a aumentar la utilización de ácidos grasos. Su funcionamiento puede modificarse

posteriormente en relación con la duración de la sobrecarga metabólica, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la inflamación y el grado de disfunción mitocondrial.

CPT1α constituye otro punto importante de regulación, ya que participa en el sistema de transporte que permite el ingreso de ácidos grasos de cadena larga a la matriz mitocondrial para su posterior α-oxidación. Su actividad se encuentra regulada por el malonil-CoA, intermediario producido por la acetil-CoA carboxilasa durante la lipogénesis. El aumento de malonil-CoA en condiciones lipogénicas puede inhibir CPT1α y reducir la entrada mitocondrial de determinados ácidos grasos, coordinando de esta forma la síntesis y la oxidación lipídica.

Este mecanismo no debe interpretarse como un bloqueo absoluto de la α-oxidación. La inhibición de CPT1α por malonil-CoA constituye un mecanismo fisiológico de regulación metabólica cuya intensidad depende del estado nutricional y energético. En un contexto de lipogénesis persistentemente elevada, esta regulación puede contribuir a disminuir la utilización mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga y aumentar su disponibilidad para otras rutas, incluida la esterificación y el almacenamiento.

La interacción entre una elevada lipogénesis, modificaciones de la oxidación de ácidos grasos y cambios en la exportación lipídica puede favorecer una acumulación neta de triglicéridos intrahepáticos. La actividad de SREBP-1c y ChREBP puede aumentar la capacidad lipogénica, mientras que la regulación de PPARα, CPT1α y otras vías oxidativas influye sobre el destino de los ácidos grasos. La esteatosis aparece cuando el balance entre estas entradas y salidas favorece persistentemente el almacenamiento de lípidos en el hepatocito.

Las alteraciones de la función mitocondrial asociadas con la sobrecarga metabólica también

pueden modificar la eficiencia de la oxidación de ácidos grasos y el equilibrio redox. No obstante, una reducción de la β-oxidación no implica necesariamente una disminución proporcional de la producción total de ATP, ni constituye por sí sola la causa del estrés oxidativo. La disfunción mitocondrial surge de la interacción entre disponibilidad excesiva de sustratos, alteraciones de la cadena respiratoria, producción de especies reactivas de oxígeno y capacidad antioxidante celular.

La acumulación de determinadas especies lipídicas bioactivas puede añadir otro nivel de disfunción metabólica. Los diacilgliceroles se han relacionado con la activación de determinadas isoformas de PKC y con alteraciones de la señalización de la insulina, mientras que las ceramidas pueden intervenir en otras vías relacionadas con el metabolismo y la supervivencia celular. Estos mecanismos pueden contribuir a la resistencia a la insulina hepática y favorecer condiciones que mantienen una elevada disponibilidad de ácidos grasos.

Cuando la sobrecarga lipídica, la disfunción mitocondrial y el estrés celular persisten, pueden activarse mecanismos inflamatorios en los que participan hepatocitos y células inmunitarias hepáticas. Vías como NF-κB y diferentes mediadores proinflamatorios pueden contribuir al mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Las señales liberadas por células lesionadas también pueden participar en mecanismos de inflamación estéril y, en determinados individuos, favorecer la evolución desde la esteatosis hacia formas caracterizadas por inflamación y lesión hepatocelular, actualmente denominadas esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH).

La regulación energética mediante AMPK y mTOR también puede interactuar con estas vías, pero no

resulta adecuado establecer como característica universal de la exposición a fructosa una disminución de AMPK acompañada de una activación persistente de mTOR. Ambas responden de forma dinámica a señales energéticas, hormonales y nutricionales. Su alteración puede contribuir al desequilibrio entre anabolismo y catabolismo, aunque debe interpretarse como parte de una red reguladora más amplia y no como un mecanismo lineal de inhibición de la β-oxidación.

Como se representa en la Figura 2.22, PPARα y CPT1α forman parte de los mecanismos que regulan la utilización oxidativa de los ácidos grasos y se relacionan funcionalmente con las vías encargadas de su síntesis y almacenamiento. La alteración persistente del equilibrio entre estos procesos puede contribuir a la acumulación de lípidos y a la disfunción metabólica hepática.

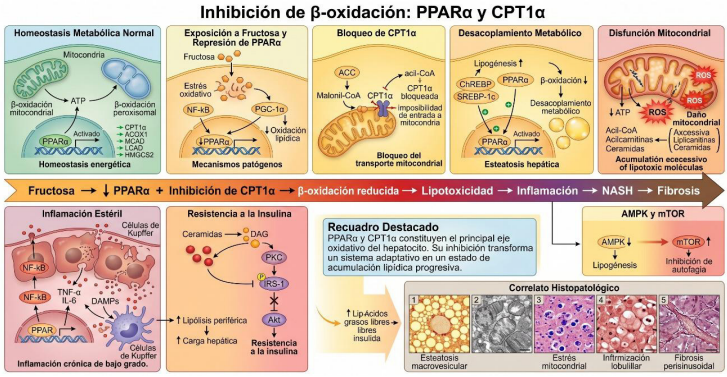


Figura 2.22. Regulación de la β-oxidación hepática mediante PPARα y CPT1α.

Desde el punto de vista histopatológico, las alteraciones metabólicas descritas pueden asociarse con acumulación de lípidos, lesión hepatocelular, inflamación y, en determinados pacientes, desarrollo de fibrosis. Estos hallazgos no aparecen necesariamente siguiendo una secuencia uniforme, ya que la enfermedad hepática esteatósica

presenta una evolución heterogénea y puede permanecer estable, regresar o progresar según las características metabólicas y biológicas del individuo. Por ello, tampoco resulta adecuado atribuir estos cambios exclusivamente a la inhibición de la β-oxidación mediada por PPARα y CPT1α, debido a que representan el resultado de la interacción entre múltiples mecanismos metabólicos y celulares.

La esteatosis macrovesicular constituye uno de los principales hallazgos morfológicos de la enfermedad hepática esteatósica. Se caracteriza por la presencia de grandes gotas de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos, capaces de desplazar el núcleo hacia la periferia. En adultos, estas alteraciones pueden presentar un predominio centrolobulillar, especialmente en la zona 3 del acino hepático, aunque su distribución puede variar con la gravedad y evolución de la enfermedad. La acumulación de triglicéridos refleja un desequilibrio entre la entrada y síntesis de ácidos grasos, su oxidación y su exportación, por lo que no debe atribuirse exclusivamente al incremento de la lipogénesis, a una supuesta saturación de la exportación de VLDL o a la inhibición de la β-oxidación.

La presencia de esteatosis tampoco implica necesariamente lipotoxicidad o progresión hacia formas inflamatorias. El almacenamiento de ácidos grasos en forma de triglicéridos puede desempeñar inicialmente una función adaptativa, mientras que determinadas especies lipídicas bioactivas pueden ejercer efectos diferentes sobre la señalización y la homeostasis celular. Esta distinción resulta fundamental para comprender por qué algunos individuos presentan esteatosis durante periodos prolongados sin desarrollar una lesión hepática significativa, mientras que otros evolucionan hacia formas caracterizadas por inflamación, daño hepatocelular y fibrosis.

Entre los hallazgos asociados con una lesión hepatocelular más evidente se encuentra la balonización, caracterizada por hepatocitos aumentados de tamaño y con alteraciones de la organización citoplasmática y del citoesqueleto. Su aparición se relaciona con diferentes formas de estrés celular, incluidas alteraciones del retículo endoplásmico, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. En algunos hepatocitos pueden observarse además cuerpos de Mallory-Denk, aunque estas inclusiones no son exclusivas de la enfermedad hepática esteatósica ni aparecen necesariamente en todos los casos. La balonización, junto con la esteatosis y la inflamación lobulillar, constituye uno de los principales componentes histológicos utilizados para caracterizar la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH).

La respuesta inflamatoria involucra diferentes poblaciones celulares y señales derivadas tanto del propio hígado como del eje intestino-hígado. Las células de Kupffer pueden responder a señales asociadas con el daño celular, especies lipídicas y productos microbianos procedentes del intestino. Entre los mecanismos implicados se encuentran receptores de reconocimiento de patrones, como TLR4, y vías intracelulares relacionadas con NF-κB y los inflamasomas. Estas respuestas pueden favorecer la producción de mediadores inflamatorios, entre ellos TNF-α, IL-1β e IL-6, y facilitar el reclutamiento de otras células inmunitarias hacia el tejido hepático.

Histológicamente, esta respuesta puede manifestarse como inflamación lobulillar, generalmente constituida por focos inflamatorios distribuidos en el parénquima. Cuando la lesión y las señales inflamatorias persisten, la comunicación entre hepatocitos dañados, células inmunitarias y células estrelladas hepáticas puede favorecer la producción de matriz extracelular. En las

etapas iniciales, la fibrosis asociada con MASH suele presentar un patrón perisinusoidal y pericelular con predominio en la zona 3, mientras que su progresión puede dar lugar a patrones más extensos, fibrosis en puentes y, en determinados pacientes, cirrosis.

Como se representa en la Figura 2.23, la expresión histopatológica de la enfermedad comprende diferentes combinaciones de esteatosis, balonización hepatocitaria, inflamación lobulillar y fibrosis. Estos componentes reflejan la interacción entre alteraciones metabólicas, lipotoxicidad, estrés celular y respuestas inmunoinflamatorias, pero no constituyen una secuencia obligatoria ni irreversible.

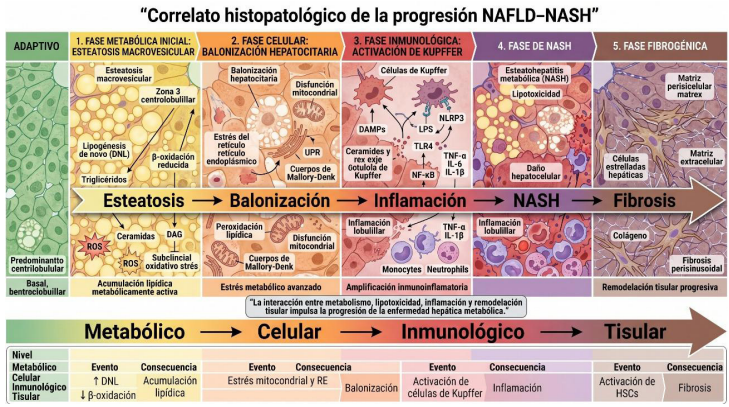


Figura 2.23. Correlato histopatológico de la progresión de MASLD a MASH y fibrosis.

La esteatosis, la balonización hepatocitaria y la activación inmunoinflamatoria representan alteraciones estrechamente relacionadas, aunque no deben interpretarse como etapas obligatorias de una secuencia lineal. La acumulación excesiva de lípidos puede generar condiciones de estrés metabólico y aumentar la susceptibilidad del hepatocito frente a diferentes mecanismos de lesión. Cuando estos mecanismos superan la capacidad

adaptativa celular, pueden aparecer alteraciones como la balonización hepatocitaria y la liberación de señales asociadas con daño celular, capaces de estimular células inmunitarias residentes y reclutadas. La coexistencia de esteatosis, balonización e inflamación lobulillar constituye un componente histopatológico característico de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), aunque la intensidad y evolución de estas lesiones presentan una considerable variabilidad entre individuos.

La persistencia de la lesión hepatocelular y de las señales inflamatorias puede favorecer la activación de las células estrelladas hepáticas y estimular la producción y deposición de componentes de la matriz extracelular. En las fases iniciales de fibrosis asociada con MASH suele observarse un patrón perisinusoidal y pericelular, particularmente en la región centrolobulillar o zona 3. Cuando la fibrogénesis persiste, la matriz extracelular puede extenderse hacia otras regiones del lobulillo, modificar progresivamente la arquitectura hepática y favorecer la aparición de fibrosis en puentes. Aunque parte de estas alteraciones puede experimentar regresión cuando disminuye suficientemente el estímulo lesivo, la progresión de la fibrosis puede culminar, en determinados pacientes, en cirrosis.

Estos cambios histopatológicos muestran la estrecha relación entre metabolismo, lesión hepatocelular, inflamación y remodelación tisular. La evolución desde la esteatosis hacia MASH y fibrosis no constituye un proceso inevitable, sino una trayectoria posible dentro de una enfermedad heterogénea y multifactorial. Como se resume en la Tabla 2.2, las alteraciones metabólicas pueden relacionarse con respuestas celulares, inmunológicas y tisulares que, cuando persisten, contribuyen a una expresión histopatológica progresivamente más compleja.

Tabla 2.2. Integración de las alteraciones metabólicas, celulares, inmunológicas y tisulares en la enfermedad hepática esteatósica.

Nivel	Evento	Consecuencia
Metabólico	↑ DNL, ↓ β-oxidación	Acumulación lipídica
Celular	Estrés mitocondrial y RE	Balonización
Inmunológico	Activación Kupffer	Inflamación
Tisular	Activación HSCs	Fibrosis

2.3. Grasas procesadas y alcohol: estrés oxidativo, disfunción organelar y toxicidad hepática

En el contexto del exposoma dietario, la calidad y el procesamiento de las grasas consumidas pueden modificar la exposición a diferentes productos de oxidación lipídica. Los aceites sometidos repetidamente a temperaturas elevadas, especialmente durante procesos de fritura y calentamiento prolongado, pueden experimentar oxidación, hidrólisis y otras transformaciones químicas que generan compuestos secundarios potencialmente reactivos. Entre los productos derivados de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados se encuentran aldehídos como el 4-hidroxinonenal (4-HNE) y el malondialdehído (MDA), utilizados también como indicadores de procesos de peroxidación lipídica. Las grasas trans industriales representan una exposición dietaria diferente, por lo que sus efectos metabólicos no deben equipararse directamente con los producidos por los aldehídos generados durante la oxidación térmica de los aceites.

Desde una perspectiva bioquímica, algunos aldehídos derivados de la peroxidación lipídica poseen elevada reactividad y pueden interactuar con componentes celulares. El 4-HNE, por ejemplo, puede formar aductos covalentes con determinadas proteínas y otras biomoléculas, modificando su estructura o función. El MDA también puede reaccionar con proteínas y ácidos nucleicos. No obstante, sus efectos biológicos dependen de su concentración, del lugar donde se generan y de la capacidad de los sistemas celulares encargados de metabolizarlos y neutralizarlos, por lo que no resulta adecuado considerarlos agentes inevitablemente citotóxicos.

La peroxidación lipídica puede afectar especialmente a las membranas celulares y de los organelos debido a su elevado contenido de lípidos susceptibles de oxidación. Cuando la producción de especies oxidantes supera suficientemente las defensas antioxidantes, pueden modificarse componentes de las membranas mitocondriales y del retículo endoplásmico, así como proteínas implicadas en diferentes procesos metabólicos. Estas alteraciones pueden afectar propiedades como la organización y permeabilidad de las membranas y contribuir a modificaciones de la señalización celular, el transporte molecular y la función de los organelos.

Como se representa en la Figura 2.24, la exposición dietaria a lípidos sometidos a oxidación térmica puede relacionarse con la presencia de productos de oxidación, mientras que la peroxidación lipídica desarrollada en el propio organismo constituye otra fuente de aldehídos reactivos. La interacción de estos procesos con el estrés oxidativo y los mecanismos de defensa celular puede contribuir a la alteración de la homeostasis hepatocelular.

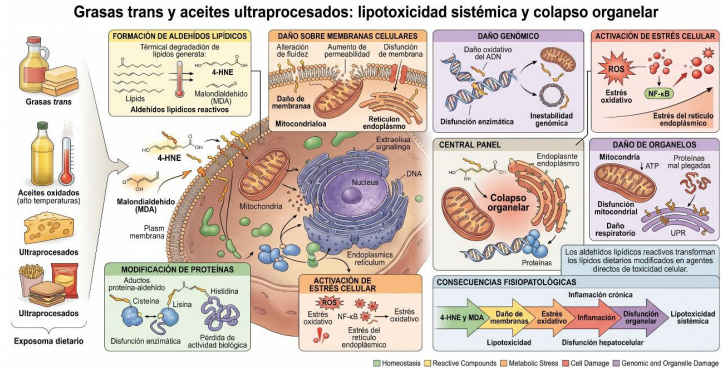


Figura 2.24. Oxidación de lípidos dietarios y formación de aldehídos reactivos asociados con el estrés hepatocelular.

Los aldehídos derivados de la peroxidación lipídica pueden formar aductos covalentes con proteínas mediante su interacción con grupos nucleofílicos presentes en determinados aminoácidos, entre ellos residuos de cisteína, histidina y lisina. La formación de estos aductos puede modificar la conformación, estabilidad y actividad de las proteínas, así como sus interacciones con otras moléculas. Cuando estas modificaciones afectan proteínas mitocondriales, pueden alterar componentes relacionados con el metabolismo energético y contribuir a cambios en la función respiratoria, especialmente cuando la producción de aldehídos reactivos supera la capacidad celular para metabolizarlos o neutralizarlos.

Estos compuestos también pueden reaccionar con componentes de los ácidos nucleicos y formar diferentes tipos de aductos. Cuando las lesiones producidas no son adecuadamente reparadas, pueden contribuir a alteraciones de la estabilidad genómica. No obstante, la magnitud de estos efectos depende de la concentración, duración de la exposición, localización celular y eficacia de los sistemas de detoxificación y reparación. Por esta razón, la presencia de aldehídos derivados de la peroxidación lipídica no implica necesariamente el

desarrollo de transformación celular, aunque una exposición oxidativa persistente puede incrementar la carga de daño molecular.

Además de sus efectos sobre diferentes biomoléculas, algunos productos de la peroxidación lipídica pueden participar en mecanismos de señalización celular. Dependiendo de su concentración y del contexto metabólico, estas moléculas pueden modular respuestas relacionadas con el estrés oxidativo, la inflamación y la homeostasis del retículo endoplásmico. Entre las vías potencialmente involucradas se encuentran mecanismos relacionados con NF-κB y con la respuesta a proteínas mal plegadas. De esta manera, los aldehídos lipídicos pueden actuar tanto como productos del daño oxidativo como moduladores de respuestas celulares frente al estrés.

La mitocondria y el retículo endoplásmico constituyen dos compartimentos particularmente relevantes en estas respuestas. Las modificaciones de proteínas y lípidos mitocondriales pueden afectar la respiración celular y el equilibrio redox, mientras que las alteraciones de la homeostasis del retículo endoplásmico pueden activar la respuesta a proteínas mal plegadas. Cuando estos mecanismos adaptativos resultan insuficientes frente a un estímulo persistente, puede desarrollarse disfunción organelar y aumentar la susceptibilidad del hepatocito a la lesión. Por tanto, resulta más preciso hablar de deterioro o disfunción organelar que de un "colapso organelar" como fenómeno único y definido.

Desde una perspectiva fisiopatológica, los productos de oxidación de los lípidos dietarios y aquellos generados endógenamente durante la peroxidación lipídica pueden contribuir a una red de respuestas que involucra estrés oxidativo, alteraciones mitocondriales, estrés del retículo endoplásmico e inflamación. Sin embargo, estos efectos no deben

atribuirse indistintamente a todos los alimentos ultraprocesados ni considerarse consecuencia exclusiva de las grasas trans. La composición de los lípidos, las condiciones de procesamiento y calentamiento, la cantidad ingerida y las respuestas metabólicas del organismo condicionan la exposición efectiva a estos compuestos y sus posibles consecuencias biológicas.

La interacción entre disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico y respuesta inflamatoria adquiere especial importancia cuando la sobrecarga metabólica y el estrés oxidativo persisten. Estos procesos mantienen una comunicación bidireccional: la alteración mitocondrial puede incrementar el desequilibrio redox y generar señales de estrés celular, mientras que una respuesta prolongada del retículo endoplásmico puede modificar el metabolismo lipídico, la homeostasis proteica y las vías relacionadas con supervivencia celular. A su vez, las señales derivadas de células sometidas a estrés pueden modular la actividad de las células inmunitarias hepáticas y favorecer la producción de mediadores inflamatorios.

La respuesta inflamatoria resultante puede incrementar la vulnerabilidad del hepatocito frente a nuevas alteraciones metabólicas y oxidativas. De este modo, mitocondria, retículo endoplásmico y sistema inmunitario forman una red funcional cuya desregulación persistente puede contribuir al mantenimiento de la lesión hepática. Esta interacción no determina necesariamente la progresión hacia estadios avanzados, pero puede participar en la transición hacia fenotipos caracterizados por mayor lesión hepatocelular e inflamación cuando los mecanismos adaptativos y reparadores dejan de ser suficientes.

Como se representa en la Figura 2.25, la interacción entre alteraciones mitocondriales, estrés del retículo

endoplásmico y respuesta inflamatoria constituye uno de los mecanismos mediante los cuales el estrés metabólico y oxidativo puede adquirir una expresión celular más compleja en el hígado.

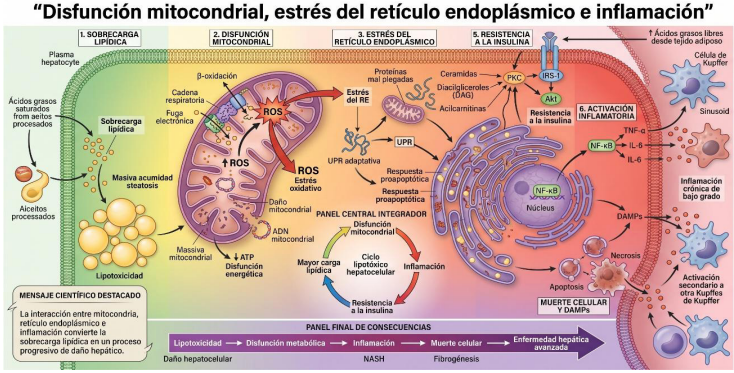


Figura 2.25. Interacción entre disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico e inflamación hepatocelular.

Uno de los componentes relevantes de la respuesta hepatocelular a la sobrecarga lipídica es la modificación de la función mitocondrial. Ante una elevada disponibilidad de ácidos grasos, la oxidación mitocondrial puede experimentar inicialmente respuestas adaptativas destinadas a aumentar la utilización de estos sustratos. Sin embargo, cuando la sobrecarga metabólica persiste y se acompaña de alteraciones de la cadena respiratoria y de los sistemas antioxidantes, puede producirse un desequilibrio redox caracterizado por una generación de especies reactivas de oxígeno superior a la capacidad celular para neutralizarlas. Esta situación puede afectar progresivamente proteínas, lípidos y componentes mitocondriales y comprometer la eficiencia de la fosforilación oxidativa.

De manera paralela, las alteraciones del metabolismo lipídico pueden afectar la homeostasis del retículo endoplásmico y favorecer la activación de la respuesta a proteínas mal plegadas (UPR). Esta respuesta constituye inicialmente un mecanismo adaptativo destinado a recuperar la proteostasis

mediante modificaciones de la síntesis, plegamiento y degradación de proteínas. Cuando el estrés del retículo endoplásmico persiste y no puede resolverse adecuadamente, determinadas ramas de la UPR pueden favorecer respuestas inflamatorias y mecanismos relacionados con la muerte celular. Por tanto, la UPR debe entenderse como una respuesta dinámica cuyo resultado depende de la intensidad y duración del estímulo y de la capacidad adaptativa del hepatocito.

La respuesta inflamatoria constituye otro componente de esta red fisiopatológica. Las señales generadas por el estrés celular, las especies lipídicas bioactivas y determinados productos de la peroxidación pueden modular vías de señalización relacionadas con NF-αB y favorecer la producción de mediadores inflamatorios. Cuando estos estímulos persisten, pueden contribuir al establecimiento de un ambiente inflamatorio hepático que interactúa con la disfunción metabólica y aumenta la susceptibilidad del hepatocito frente a nuevas formas de lesión.

En este proceso participan diferentes intermediarios lipídicos bioactivos, entre ellos diacilgliceroles y ceramidas, mientras que la acumulación de determinadas especies de acilcarnitinas puede reflejar alteraciones del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos. Los diacilgliceroles se han relacionado particularmente con la activación de determinadas isoformas de proteína cinasa C y con alteraciones de la señalización hepática de la insulina. Las ceramidas, por su parte, pueden modular otras proteínas y vías relacionadas con la señalización de la insulina, el metabolismo y la supervivencia celular. Por ello, no resulta preciso atribuir a ambos grupos de lípidos un único mecanismo dependiente de PKC.

La resistencia a la insulina hepática forma parte de una alteración metabólica más amplia que

también puede involucrar al tejido adiposo. La menor capacidad de la insulina para suprimir adecuadamente la lipólisis adiposa puede incrementar la disponibilidad de ácidos grasos circulantes y su llegada al hígado. De esta manera, las alteraciones de la señalización de la insulina, el flujo de ácidos grasos y el metabolismo lipídico hepático pueden reforzarse mutuamente y contribuir al mantenimiento de la sobrecarga metabólica.

Cuando el estrés metabólico y organelar alcanza una intensidad suficiente, pueden activarse diferentes mecanismos de muerte celular y liberarse señales asociadas con daño celular (DAMPs). Estas señales pueden ser reconocidas por células inmunitarias y contribuir a amplificar la respuesta inflamatoria. Así, la interacción entre disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, especies lipídicas bioactivas y mecanismos inmunoinflamatorios configura una red fisiopatológica capaz de favorecer la persistencia de la lesión hepatocelular, sin que ello implique necesariamente una progresión irreversible hacia formas avanzadas de enfermedad.

Estas alteraciones funcionales pueden acompañarse de modificaciones de la ultraestructura del hepatocito. En determinadas condiciones de estrés metabólico pueden observarse cambios mitocondriales que afectan la organización de las crestas, la matriz y otras características internas de la organela. Tales modificaciones pueden relacionarse con alteraciones de la respiración mitocondrial y del equilibrio redox, aunque su presencia y magnitud dependen de la intensidad, duración y naturaleza de la lesión.

El retículo endoplásmico también puede experimentar modificaciones morfológicas, incluida la dilatación de sus cisternas, en situaciones de estrés celular. Estos cambios pueden acompañar la alteración de la proteostasis y la activación de la UPR, pero no deben interpretarse aisladamente como evidencia de una

adaptación fallida o de un desenlace proapoptótico. Su significado depende del contexto funcional y de las restantes alteraciones presentes en el hepatocito.

En el citoplasma, la acumulación de gotas lipídicas constituye una de las manifestaciones estructurales más evidentes de la alteración del metabolismo de los lípidos. Estas estructuras almacenan principalmente lípidos neutros y participan activamente en la regulación de su disponibilidad intracelular. Las gotas lipídicas mantienen interacciones funcionales con organelos como las mitocondrias y el retículo endoplásmico, por lo que no deben considerarse depósitos completamente inertes ni interpretarse por sí mismas como evidencia de lipotoxicidad.

La peroxidación de los lípidos de membrana puede añadir otro nivel de alteración estructural. Cuando el estrés oxidativo supera las defensas celulares, las modificaciones de fosfolípidos y proteínas asociadas con las membranas pueden afectar propiedades como su organización, permeabilidad y funcionamiento. Los productos secundarios de la peroxidación, incluidos determinados aldehídos reactivos, pueden participar adicionalmente en la modificación de proteínas y otras biomoléculas, vinculando el estrés oxidativo con la alteración funcional de diferentes compartimentos celulares.

Como se representa en la Figura 2.26, la sobrecarga lipídica puede asociarse con modificaciones de las mitocondrias, el retículo endoplásmico, las gotas lipídicas y las membranas celulares. Estas alteraciones ultraestructurales constituyen la expresión morfológica de procesos metabólicos y celulares interrelacionados y su intensidad puede variar según la etapa y gravedad de la lesión hepática.

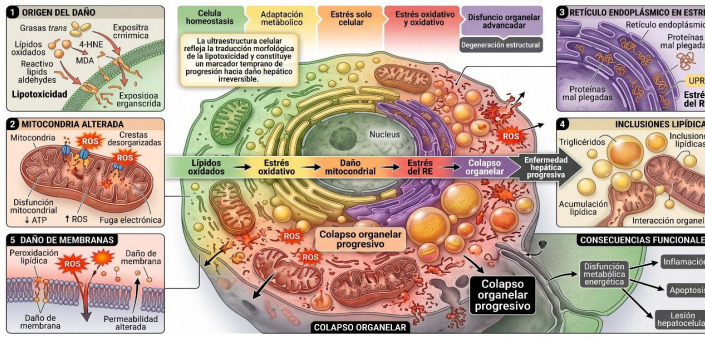


Figura 2.26. Alteraciones ultraestructurales del hepatocito asociadas con la sobrecarga lipídica y el estrés celular.

La peroxidación de los lípidos de membrana puede constituir otra manifestación del estrés oxidativo hepatocelular. Cuando la generación de especies reactivas supera la capacidad de los sistemas antioxidantes, pueden producirse modificaciones de fosfolípidos y proteínas de membrana que afectan su organización, permeabilidad y funcionamiento. Los aldehídos reactivos derivados de la peroxidación lipídica también pueden formar aductos con diferentes biomoléculas y contribuir a alteraciones del transporte de metabolitos, la señalización intracelular y la función de distintos compartimentos celulares.

Estas modificaciones ultraestructurales reflejan la interacción entre sobrecarga lipídica, estrés oxidativo y disfunción organelar, pero no deben interpretarse como evidencia de un "colapso organelar" inevitable. La mitocondria, el retículo endoplásmico y las membranas celulares poseen mecanismos de adaptación y reparación cuya eficacia depende de la intensidad y duración del estímulo. Cuando estas respuestas resultan insuficientes, puede aumentar la susceptibilidad del hepatocito a la lesión y a diferentes mecanismos de muerte celular, aunque la progresión hacia un daño irreversible no constituye un desenlace obligatorio.

2.4. Alcohol, desequilibrio redox y alteraciones del metabolismo hepático

El metabolismo hepático del etanol constituye un ejemplo relevante de alteración bioenergética y metabólica asociada con la exposición a una sustancia exógena. Además de aportar energía, la oxidación del etanol modifica el estado redox del hepatocito debido a la generación de NADH durante diferentes etapas de su metabolismo. El incremento de la relación $NADH/NAD^+$ modifica el equilibrio de diversas reacciones metabólicas y contribuye a explicar algunas de las alteraciones características del consumo elevado de alcohol.

Una parte importante del etanol es oxidada en el citosol mediante la alcohol deshidrogenasa (ADH), que lo convierte en acetaldehído mientras reduce NAD^+ a NADH. Posteriormente, el acetaldehído es oxidado principalmente en la mitocondria mediante la aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2), produciendo acetato y generando nuevamente NADH. El acetato puede convertirse posteriormente en acetil-CoA y participar en diferentes rutas metabólicas. Por tanto, la oxidación del etanol incrementa la disponibilidad de equivalentes reductores y modifica tanto el estado redox citosólico como el mitocondrial.

El aumento de la relación $NADH/NAD^+$ puede alterar la oxidación de ácidos grasos y favorecer condiciones metabólicas asociadas con la acumulación de triglicéridos. Sin embargo, no resulta preciso describir este fenómeno como una inhibición absoluta de la β-oxidación. La esteatosis asociada con el alcohol es multifactorial e involucra modificaciones de la oxidación y síntesis de ácidos grasos, la disponibilidad de sustratos, el metabolismo de los triglicéridos y su exportación, además de mecanismos reguladores que pueden modificarse durante la exposición persistente al etanol.

El metabolismo del acetato generado a partir del etanol también aumenta la disponibilidad de acetil-CoA, pero este metabolito posee múltiples destinos y no se transforma directamente en triglicéridos. Puede participar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y en diferentes rutas biosintéticas, incluida la síntesis de ácidos grasos cuando las condiciones metabólicas la favorecen. De esta manera, el desequilibrio redox producido por el metabolismo del alcohol interactúa con diferentes mecanismos de regulación lipídica y puede contribuir a la acumulación de grasa en el hígado.

Como se representa en la Figura 2.27, la oxidación hepática del etanol mediante ADH y ALDH incrementa la formación de NADH y modifica la relación NADH/NAD^+, conectando el metabolismo del alcohol con alteraciones de la oxidación lipídica, el metabolismo de carbohidratos y la homeostasis energética del hepatocito.

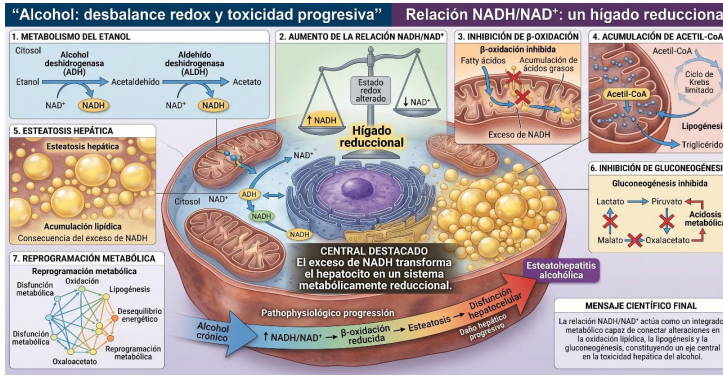


Figura 2.27. Desequilibrio redox y alteraciones metabólicas asociadas con el metabolismo hepático del etanol.

El aumento de la relación NADH/NAD^+ también modifica reacciones fundamentales para la gluconeogénesis. Un estado redox más reducido favorece la conversión de piruvato en lactato y de oxalacetato en malato, disminuyendo la disponibilidad de determinados intermediarios necesarios para la producción hepática de glucosa. Este mecanismo

puede reducir la capacidad gluconeogénica del hígado y adquiere especial relevancia durante el ayuno o cuando las reservas de glucógeno son limitadas, situaciones en las que aumenta el riesgo de hipoglucemia asociado con una ingesta elevada de alcohol.

El desplazamiento del equilibrio entre piruvato y lactato también puede incrementar la concentración de lactato. En determinadas circunstancias clínicas, especialmente cuando existen otros factores que favorecen su producción o dificultan su eliminación, este mecanismo puede contribuir al desarrollo de hiperlactatemia y acidosis láctica. Por ello, la alteración del metabolismo del lactato debe entenderse como una consecuencia dependiente del contexto y no como una evolución inevitable del metabolismo hepático del etanol.

Las modificaciones del estado redox producidas durante el metabolismo del etanol pueden generar una reorganización importante de las rutas metabólicas hepáticas. El aumento de la relación NADH/NADα modifica el equilibrio de numerosas reacciones de oxidación-reducción y puede favorecer la acumulación de lípidos, alterar la utilización de diferentes sustratos y reducir la capacidad gluconeogénica en determinadas condiciones. Sin embargo, estas modificaciones no deben interpretarse necesariamente como un déficit generalizado de producción de ATP, ya que la respuesta bioenergética depende de la intensidad y duración de la exposición al alcohol, del estado nutricional y del grado de disfunción mitocondrial.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la modificación de la relación NADH/NADα constituye uno de los principales mecanismos mediante los cuales el metabolismo del etanol altera la homeostasis hepática. Este cambio redox puede afectar la oxidación de ácidos grasos,

favorecer condiciones metabólicas asociadas con la acumulación de triglicéridos y modificar el metabolismo de carbohidratos y otros intermediarios. No obstante, la enfermedad hepática asociada al alcohol posee una fisiopatología multifactorial en la que también intervienen el acetaldehído, el metabolismo microsomal del etanol, el estrés oxidativo, la respuesta inmunoinflamatoria y las alteraciones del eje intestino-hígado.

Por esta razón, el denominado estado redox reducido del hepatocito debe entenderse como una alteración metabólica relevante y no como una condición que determine por sí sola la progresión de la enfermedad. Su persistencia puede favorecer un ambiente metabólico susceptible a la acumulación de lípidos y a otras formas de estrés celular, mientras que la aparición de lesión hepatocelular y de formas avanzadas de enfermedad depende de la interacción con múltiples mecanismos adicionales.

Entre estos mecanismos destaca la formación de acetaldehído, metabolito altamente reactivo generado durante la oxidación del etanol. En condiciones fisiológicas, el acetaldehído es convertido rápidamente en acetato, principalmente mediante ALDH2 mitocondrial. Cuando su producción aumenta o su eliminación resulta insuficiente, puede incrementarse su disponibilidad para reaccionar con diferentes componentes celulares. Esta reactividad constituye uno de los mecanismos que relacionan directamente el metabolismo del alcohol con alteraciones moleculares y estructurales del hepatocito.

El acetaldehído puede formar aductos covalentes con diferentes proteínas y otras macromoléculas. La formación de estos aductos puede modificar la estructura, estabilidad, localización o actividad de determinadas proteínas y afectar procesos relacionados con el metabolismo, la función

mitocondrial, la proteostasis y la organización del citoesqueleto. La naturaleza y persistencia de estas modificaciones varían según la biomolécula afectada y las características químicas del aducto, por lo que no todas deben considerarse necesariamente estables o irreversibles.

La modificación de proteínas mitocondriales puede contribuir a alteraciones del metabolismo energético y del equilibrio redox, mientras que la afectación de proteínas relacionadas con el retículo endoplásmico y otros compartimentos celulares puede favorecer respuestas de estrés. El acetaldehído también puede reaccionar con componentes de los ácidos nucleicos y generar aductos capaces de interferir con diferentes procesos celulares cuando no son adecuadamente reparados. De este modo, su toxicidad comprende mecanismos que trascienden la simple alteración del metabolismo energético inducida por el etanol.

Algunas proteínas modificadas por acetaldehído también pueden adquirir propiedades antigénicas y ser reconocidas por el sistema inmunitario. Este fenómeno puede contribuir a respuestas inmunitarias frente a macromoléculas modificadas y relacionar el daño químico con mecanismos inflamatorios. Sin embargo, la formación de aductos no implica necesariamente el desarrollo de una respuesta inmunitaria persistente en todos los individuos, debido a que su relevancia depende de la magnitud de la exposición, la eliminación de las proteínas modificadas y las características de la respuesta inmunitaria del huésped.

Como se representa en la Figura 2.28, el acetaldehído constituye un punto de conexión entre el metabolismo del etanol y diferentes formas de daño molecular. La formación de aductos con proteínas y otras macromoléculas puede contribuir a la disfunción celular, el estrés organelar y la

activación de respuestas inmunoinflamatorias, integrándose con otros mecanismos implicados en la enfermedad hepática asociada al alcohol.

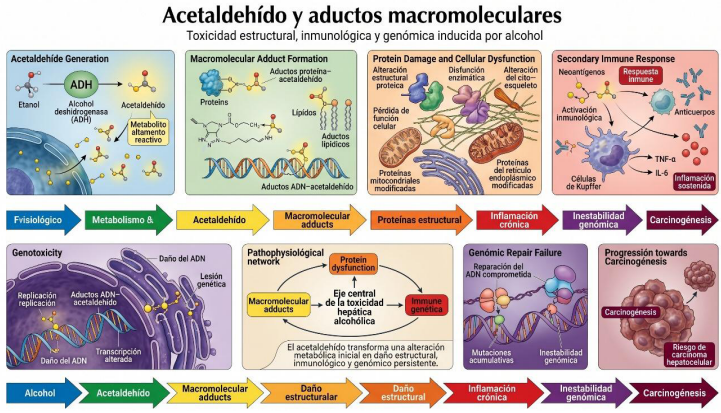


Figura 2.28. Formación de aductos macromoleculares por acetaldehído y sus efectos sobre el hepatocito.

El acetaldehído también puede ejercer efectos genotóxicos mediante su interacción con el ADN y la formación de diferentes tipos de aductos. Estas modificaciones pueden interferir con procesos como la replicación y la reparación del material genético cuando persisten o no son eliminadas adecuadamente. La exposición repetida al acetaldehído puede, por tanto, incrementar la carga de daño genómico y favorecer condiciones relacionadas con inestabilidad genética. Sin embargo, la carcinogénesis asociada con el consumo crónico de alcohol es un proceso multifactorial en el que intervienen, además del acetaldehído, el estrés oxidativo, la inflamación crónica, las alteraciones de los mecanismos de reparación del ADN y otros factores metabólicos y ambientales.

La formación de aductos macromoleculares constituye así uno de los mecanismos relevantes de la toxicidad asociada con el metabolismo del alcohol. Las modificaciones de proteínas y ácidos nucleicos pueden relacionar la exposición al acetaldehído con alteraciones estructurales,

metabólicas, inmunológicas y genómicas. Su importancia fisiopatológica depende de la magnitud y duración de la exposición, de la capacidad de metabolización del acetaldehído y de la eficiencia de los mecanismos celulares encargados de eliminar o reparar las biomoléculas modificadas.

Además de la oxidación del etanol mediante alcohol deshidrogenasa, el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) participa en su metabolismo, particularmente cuando la exposición al alcohol es repetida o elevada. CYP2E1 forma parte del sistema microsomal oxidante del etanol y puede experimentar inducción durante el consumo crónico de alcohol. El aumento de su actividad adquiere relevancia fisiopatológica porque esta enzima no solo participa en la oxidación del etanol, sino que también puede favorecer la generación de especies reactivas de oxígeno durante su ciclo catalítico.

CYP2E1 utiliza NADPH y oxígeno molecular durante las reacciones de oxidación. El acoplamiento incompleto de su ciclo catalítico puede favorecer la formación de especies reactivas de oxígeno, contribuyendo al desequilibrio entre la producción de oxidantes y los sistemas antioxidantes del hepatocito. Cuando este desequilibrio persiste, puede aumentar la peroxidación lipídica y producir modificaciones oxidativas de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. De esta manera, CYP2E1 constituye uno de los mecanismos que vinculan el metabolismo crónico del alcohol con el estrés oxidativo hepático.

La mitocondria puede verse afectada secundariamente por este ambiente oxidativo. Las modificaciones de proteínas y lípidos mitocondriales pueden alterar la cadena respiratoria, el potencial de membrana y la eficiencia de la fosforilación oxidativa. En condiciones de daño suficientemente intenso o persistente, estas alteraciones pueden

reducir la capacidad bioenergética del hepatocito y aumentar su susceptibilidad frente a mecanismos de muerte celular. No obstante, no debe asumirse que la inducción de CYP2E1 produzca necesariamente una disminución inmediata del ATP o la activación obligatoria de apoptosis o necrosis.

El estrés oxidativo asociado con CYP2E1 también puede interactuar con otros mecanismos derivados del metabolismo del etanol. La presencia de acetaldehído, los cambios en el estado redox, la peroxidación de lípidos y las alteraciones mitocondriales pueden reforzar diferentes respuestas de estrés celular e inflamación. Por ello, la actividad de CYP2E1 debe entenderse como parte de una red fisiopatológica más amplia y no como una vía aislada responsable por sí sola de la lesión hepática asociada con el alcohol.

Como se representa en la Figura 2.29, la inducción de CYP2E1 durante la exposición persistente al alcohol puede incrementar la generación de especies reactivas de oxígeno y favorecer procesos de peroxidación lipídica, modificación de macromoléculas y disfunción mitocondrial, contribuyendo a la lesión hepatocelular cuando los mecanismos antioxidantes y reparadores resultan insuficientes.

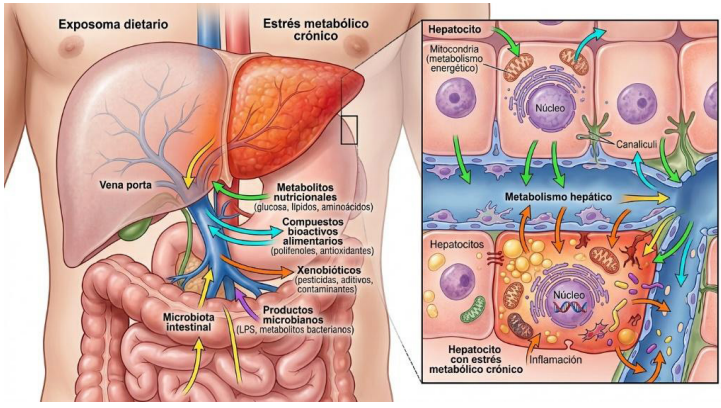


Figura 2.29. Inducción de CYP2E1 y estrés oxidativo asociados con el metabolismo hepático del alcohol.

A nivel tisular, la región centrolobulillar o zona 3 del acino hepático presenta características metabólicas que pueden aumentar su susceptibilidad frente a determinadas formas de lesión asociadas con el alcohol. Entre ellas se encuentran una mayor actividad de sistemas enzimáticos como CYP2E1 y una menor disponibilidad relativa de oxígeno en comparación con las regiones periportales. En condiciones de exposición persistente al alcohol, esta combinación puede favorecer una mayor vulnerabilidad frente al estrés oxidativo y contribuir a patrones de lesión hepatocelular con predominio centrolobulillar. Sin embargo, la expresión histológica de la enfermedad hepática asociada al alcohol es variable y no debe reducirse exclusivamente a un patrón de necrosis de la zona 3.

La lesión y muerte de los hepatocitos pueden provocar la liberación de patrones moleculares asociados con daño (DAMPs), capaces de ser reconocidos por diferentes componentes del sistema inmunitario. Las células de Kupffer y otras poblaciones inmunitarias hepáticas pueden responder a estas señales mediante la producción de mediadores inflamatorios. Cuando la lesión persiste, esta respuesta puede contribuir al mantenimiento de un ambiente de inflamación estéril y favorecer el reclutamiento y activación de otras células inmunitarias.

La comunicación entre hepatocitos lesionados, células inmunitarias y células estrelladas hepáticas vincula la respuesta inflamatoria con la fibrogénesis. La activación persistente de las células estrelladas puede aumentar la síntesis y deposición de componentes de la matriz extracelular y modificar progresivamente la arquitectura del tejido. De esta manera, el estrés oxidativo relacionado con

CYP2E1 puede participar en una red fisiopatológica que comprende lesión hepatocelular, inflamación y respuestas fibrogénicas, aunque ninguno de estos procesos depende exclusivamente de esta enzima ni determina inevitablemente la progresión hacia enfermedad hepática avanzada.

La relevancia del alcohol adquiere una dimensión adicional cuando su consumo coincide con exposiciones dietarias capaces de modificar el metabolismo hepático. La elevada ingesta de fructosa, el exceso energético y determinados patrones de consumo de grasas pueden interactuar con los efectos metabólicos del etanol. Más que una simple suma de exposiciones, esta coexistencia puede generar mecanismos convergentes sobre el metabolismo lipídico, el equilibrio redox, la función mitocondrial y las respuestas inflamatorias. La magnitud de estas interacciones depende, no obstante, de la cantidad y patrón de consumo, la duración de la exposición y las características metabólicas individuales.

El estrés oxidativo constituye uno de los puntos de convergencia potenciales. El metabolismo persistente del alcohol puede incrementar la actividad de CYP2E1 y favorecer la generación de especies reactivas de oxígeno, mientras que una sobrecarga nutricional sostenida puede modificar la función mitocondrial y el equilibrio entre producción y neutralización de oxidantes. La coexistencia de estos mecanismos puede aumentar la susceptibilidad del hepatocito al estrés oxidativo, aunque no resulta preciso afirmar que la fructosa active CYP2E1 de la misma manera que la exposición crónica al etanol ni que ambos mecanismos produzcan necesariamente una generación desproporcionada de radicales libres.

Los sistemas antioxidantes también participan en esta interacción. La exposición crónica al alcohol puede alterar la homeostasis del glutatión, particularmente en compartimentos celulares como la mitocondria, y disminuir la capacidad para responder adecuadamente a una carga oxidativa elevada. Cuando esta alteración coincide con otras fuentes de estrés metabólico, el equilibrio redox puede desplazarse hacia condiciones que favorezcan la modificación oxidativa de lípidos, proteínas y otras biomoléculas.

Otro punto de convergencia corresponde a la respuesta inmunoinflamatoria y al eje intestino-hígado. El consumo crónico de alcohol puede alterar la barrera intestinal y favorecer una mayor exposición hepática a productos microbianos. Las señales procedentes del intestino pueden interactuar con aquellas generadas por hepatocitos lesionados, productos de peroxidación lipídica y otros mediadores metabólicos, modulando la actividad de células de Kupffer y diferentes vías inflamatorias. Cuando estas alteraciones persisten, pueden contribuir al mantenimiento de la lesión y, en determinados individuos, a mecanismos relacionados con fibrogénesis.

Como se representa en la Figura 2.30, el alcohol, una elevada exposición a fructosa y determinados patrones de consumo de grasas pueden converger sobre mecanismos metabólicos, oxidativos, intestinales e inmunoinflamatorios. Estas interacciones ayudan a comprender por qué la composición global de la dieta y el consumo de alcohol deben analizarse conjuntamente al estudiar la susceptibilidad al daño hepático.

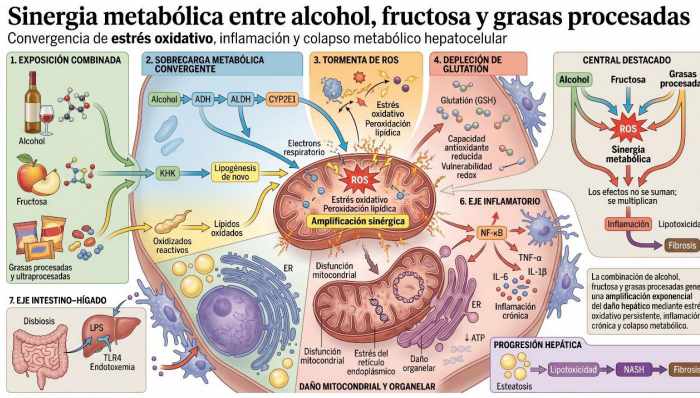


Figura 2.30. Interacción entre consumo de alcohol, fructosa y grasas dietarias en los mecanismos de lesión hepática.

La coexistencia de estas exposiciones no implica necesariamente que sus efectos se multipliquen ni que conduzcan de manera inevitable a enfermedad hepática avanzada. Su importancia fisiopatológica reside en la posibilidad de que diferentes estímulos actúen simultáneamente sobre mecanismos compartidos y reduzcan la capacidad del hepatocito para mantener la homeostasis. Esta perspectiva permite integrar el alcohol dentro del exposoma dietario como uno de los factores capaces de interactuar con el estado metabólico y nutricional del individuo y modificar su susceptibilidad a la lesión hepática.

La dieta contemporánea puede entenderse como una combinación compleja de exposiciones nutricionales y metabólicas cuyos efectos pueden interactuar a través de mecanismos fisiopatológicos compartidos. En este contexto, el hígado ocupa una posición central debido a su participación en el metabolismo de nutrientes, xenobióticos y otras sustancias procedentes de la circulación portal y sistémica. La coincidencia de diferentes exposiciones puede modificar simultáneamente el metabolismo lipídico, el equilibrio redox, la función de los organelos y las

respuestas inmunitarias, configurando una red de mecanismos interrelacionados que condiciona la susceptibilidad a la lesión hepática.

El estrés oxidativo constituye uno de los principales puntos de convergencia de esta red. Una elevada disponibilidad de sustratos, las alteraciones mitocondriales, el metabolismo del alcohol y determinados productos derivados de la oxidación lipídica pueden modificar el equilibrio entre la generación de especies reactivas y la capacidad antioxidante celular. Cuando este equilibrio se altera de forma persistente, puede aumentar la peroxidación de lípidos y producirse modificaciones de proteínas, membranas y otras biomoléculas. Los productos secundarios de estas reacciones pueden participar, además, en mecanismos de señalización relacionados con el estrés y la inflamación.

La función mitocondrial constituye otro componente fundamental. Frente a una elevada disponibilidad de nutrientes, las mitocondrias pueden desarrollar respuestas adaptativas destinadas a ajustar la oxidación de sustratos y la producción energética. Cuando la sobrecarga metabólica persiste y se acompaña de estrés oxidativo u otras alteraciones celulares, la eficiencia de estos procesos puede verse comprometida. Sin embargo, la disfunción mitocondrial no implica necesariamente una disminución inmediata o uniforme de la producción de ATP, ya que las modificaciones bioenergéticas dependen del contexto metabólico, la duración de la exposición y el grado de lesión celular.

La respuesta inmunoinflamatoria representa un tercer punto de interacción. Las señales asociadas con lesión celular, productos de peroxidación lipídica y determinados componentes procedentes del eje intestino-hígado pueden activar diferentes mecanismos de reconocimiento y señalización. Entre ellos se encuentran vías relacionadas

con NF-κB, cuya actividad puede favorecer la expresión de mediadores inflamatorios y modular la respuesta de células de Kupffer y otras poblaciones inmunitarias. La persistencia de estas señales puede contribuir al mantenimiento de la inflamación estéril y establecer una conexión funcional entre alteraciones metabólicas, lesión hepatocelular y respuestas inmunitarias.

Las modificaciones epigenéticas añaden una dimensión temporal a esta red reguladora. Determinadas exposiciones nutricionales y metabólicas pueden asociarse con cambios en la regulación de la cromatina, la expresión génica y mecanismos postranscripcionales. Algunas de estas modificaciones pueden persistir durante periodos variables y condicionar respuestas celulares posteriores. No obstante, su presencia no significa que el hepatocito quede permanentemente reprogramado ni que el fenotipo metabólico alterado continúe necesariamente después de desaparecer el estímulo, debido a que numerosos mecanismos epigenéticos son dinámicos y potencialmente reversibles.

Dentro de esta red, AMPK y mTOR participan en la integración de señales relacionadas con el estado energético, la disponibilidad de nutrientes y el crecimiento celular. AMPK favorece diferentes respuestas destinadas a preservar la homeostasis energética cuando disminuye la disponibilidad de energía, mientras que mTOR coordina procesos anabólicos en respuesta a nutrientes, factores de crecimiento y otras señales. La relación entre ambas vías es dinámica y dependiente del contexto, por lo que no resulta adecuado caracterizar la enfermedad hepática mediante una inhibición permanente de AMPK y una activación sostenida de mTOR.

PPARα constituye otro regulador relevante debido a su participación en la expresión de genes relacionados

con la oxidación de ácidos grasos y la adaptación hepática a cambios en la disponibilidad de lípidos. Su actividad puede modificarse durante la sobrecarga metabólica y la enfermedad hepática, pero estas respuestas varían según el estado nutricional y la etapa de la enfermedad. De manera similar, NF-κB conecta señales de estrés y daño celular con respuestas inmunoinflamatorias. AMPK, mTOR, PPARα y NF-κB deben entenderse, por tanto, como componentes de una red reguladora interconectada y no como interruptores independientes cuya activación o inhibición determine por sí sola la evolución de la lesión.

Como se representa en la Figura 2.31, diferentes exposiciones dietarias y metabólicas pueden converger sobre mecanismos relacionados con el metabolismo lipídico, la función mitocondrial, el equilibrio redox, la inflamación y la regulación de la expresión génica. La interacción entre estos procesos proporciona un marco integrador para comprender la heterogeneidad de las respuestas hepáticas frente a exposiciones nutricionales persistentes y la posibilidad de que, en individuos susceptibles, contribuyan al desarrollo y progresión de la enfermedad.

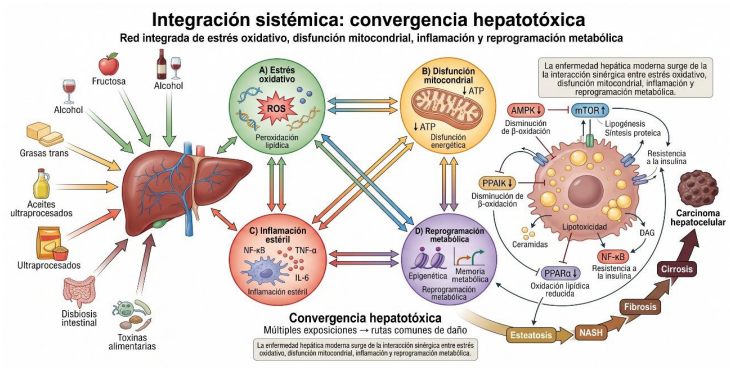


Figura 2.31. Convergencia de mecanismos metabólicos, oxidativos e inmunoinflamatorios en la lesión hepática asociada con el exposoma dietario.

Estos mecanismos configuran una red altamente interconectada en la que las modificaciones de una vía pueden repercutir sobre diferentes niveles de la homeostasis hepática. Este modelo de convergencia permite comprender que la enfermedad hepática asociada con alteraciones metabólicas y exposiciones dietarias no responde necesariamente a una causa única, sino a la interacción variable de factores nutricionales, metabólicos, ambientales y propios del individuo. La participación relativa de cada mecanismo puede diferir entre pacientes y modificarse a lo largo de la evolución de la enfermedad.

El hígado constituye, por tanto, un órgano particularmente expuesto a las consecuencias de alteraciones nutricionales y metabólicas persistentes debido a su función central en el procesamiento de nutrientes y sustancias procedentes de la circulación portal y sistémica. La interacción entre sobrecarga lipídica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, respuestas inmunoinflamatorias y modificaciones de la regulación metabólica puede favorecer diferentes grados de lesión. Sin embargo, la transición desde mecanismos inicialmente adaptativos hacia alteraciones estructurales depende de la intensidad y duración de las exposiciones, así como de la susceptibilidad individual.

Desde una perspectiva histopatológica, la enfermedad hepática esteatósica comprende un espectro de alteraciones que puede abarcar desde la acumulación de lípidos hasta formas caracterizadas por lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis. Aunque estas manifestaciones pueden representar diferentes grados de gravedad, no constituyen necesariamente etapas consecutivas de una secuencia predeterminada. La enfermedad presenta trayectorias heterogéneas, con posibilidades de estabilidad, regresión o progresión

según las características metabólicas, genéticas y ambientales del individuo.

La esteatosis se caracteriza histológicamente por la acumulación de gotas lipídicas en los hepatocitos, frecuentemente con predominio macrovesicular. El almacenamiento de triglicéridos puede constituir inicialmente una respuesta adaptativa frente a una elevada disponibilidad de ácidos grasos y otros sustratos lipogénicos. No obstante, la presencia de esteatosis indica una alteración de la homeostasis lipídica y puede coexistir con modificaciones del metabolismo, del equilibrio redox y de la señalización celular. La esteatosis aislada no implica necesariamente que el paciente desarrollará posteriormente inflamación, fibrosis o enfermedad hepática avanzada.

En algunos individuos, la enfermedad adquiere características de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), en la que la esteatosis se acompaña de lesión hepatocelular e inflamación lobulillar. La balonización hepatocitaria constituye uno de los hallazgos histológicos característicos de este contexto y refleja alteraciones de la organización y función celular. La interacción entre especies lipídicas bioactivas, estrés oxidativo, disfunción organelar y respuestas inmunitarias puede contribuir al establecimiento y mantenimiento de este fenotipo inflamatorio.

La fibrosis representa una respuesta reparadora frente a la lesión persistente y se relaciona con la activación de células estrelladas hepáticas y otras poblaciones fibrogénicas. Estas células adquieren características similares a las de los miofibroblastos y aumentan la producción de componentes de la matriz extracelular, incluidos diferentes tipos de colágeno. En la enfermedad metabólica, la fibrosis puede comenzar con patrones perisinusoidales y pericelulares y posteriormente extenderse hacia

otras regiones del tejido. Su presencia y grado poseen especial importancia pronóstica, aunque la fibrosis puede experimentar regresión cuando disminuye suficientemente la lesión que mantiene la fibrogénesis.

Cuando la remodelación fibrótica progresa, pueden desarrollarse septos fibrosos, fibrosis en puentes y finalmente cirrosis. Esta última se caracteriza por una profunda reorganización de la arquitectura hepática, con fibrosis avanzada y formación de nódulos regenerativos que modifican tanto la estructura del parénquima como la circulación intrahepática. Aunque la cirrosis representa una etapa avanzada y clínicamente relevante, no debe considerarse de manera absoluta un punto de no retorno, ya que el control de la causa subyacente puede asociarse con regresión de determinados componentes de la fibrosis y mejoría funcional en algunos pacientes.

Como se representa en la Figura 2.32, las alteraciones histopatológicas de la enfermedad hepática metabólica pueden expresarse mediante diferentes trayectorias que incluyen esteatosis, MASH, grados progresivos de fibrosis y cirrosis. Estas posibilidades deben representarse como un proceso dinámico, con vías de progresión, estabilidad y regresión, y no como una secuencia unidireccional obligatoria.

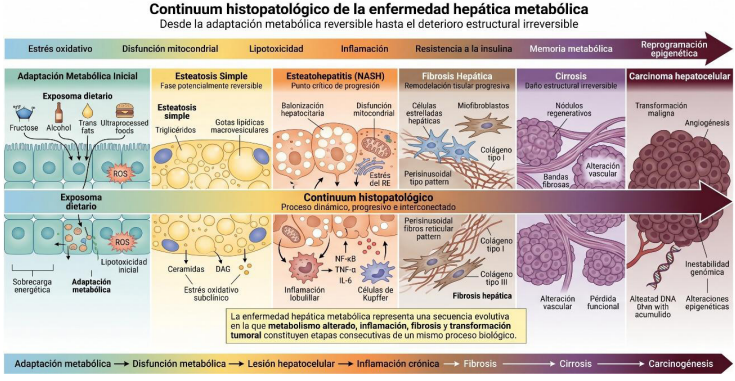


Figura 2.32. Trayectorias histopatológicas de la enfermedad hepática esteatósica: progresión, estabilidad y regresión.

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye una posible complicación de la enfermedad hepática crónica avanzada, pero no representa el desenlace inevitable ni necesariamente el último estadio de una secuencia histopatológica lineal. La cirrosis constituye uno de los principales contextos de riesgo para su desarrollo; sin embargo, el CHC también puede aparecer en una proporción de pacientes con enfermedad hepática esteatósica sin cirrosis. La inflamación persistente, el estrés oxidativo, las alteraciones metabólicas, el daño genómico y otros mecanismos celulares pueden contribuir a generar condiciones favorables para la carcinogénesis.

La expresión histopatológica de la enfermedad debe entenderse, por tanto, como un proceso dinámico y heterogéneo. La esteatosis puede permanecer estable o regresar, mientras que determinados pacientes desarrollan MASH y fibrosis de diferente gravedad; la fibrosis puede progresar o experimentar regresión, y solo una parte de los individuos alcanza estadios avanzados como cirrosis o carcinoma hepatocelular. Esta concepción permite abandonar un modelo estrictamente lineal y comprender la enfermedad como un conjunto de trayectorias condicionadas por la persistencia de las exposiciones, la magnitud de la disfunción metabólica y la susceptibilidad individual.

2.5. Toxinas ambientales y disruptores endocrinos: exposición acumulativa y daño hepatocelular

En el contexto contemporáneo, caracterizado por la urbanización, la industrialización y la transformación de los sistemas de producción y consumo, las personas pueden estar expuestas a una amplia diversidad de sustancias químicas de origen ambiental y dietario. Estas exposiciones pueden proceder de plásticos y materiales en contacto con alimentos, pesticidas, contaminantes atmosféricos,

metales y diferentes sustancias incorporadas directa o indirectamente a la cadena alimentaria. Su naturaleza, concentración, frecuencia y duración son variables, por lo que sus efectos biológicos dependen tanto de las características del compuesto como de las condiciones individuales de exposición.

A diferencia de los cuadros clásicos de toxicidad aguda producidos por exposiciones suficientemente elevadas durante periodos breves, una parte de las exposiciones ambientales contemporáneas ocurre de manera repetida y a concentraciones menores. Esto no significa que toda exposición crónica de baja intensidad produzca toxicidad ni que sus efectos se acumulen necesariamente de forma progresiva. La respuesta depende de la dosis, la duración, la vía de exposición, la susceptibilidad individual, el metabolismo del compuesto y la capacidad de eliminación y reparación del organismo. Además, determinadas sustancias pueden producir respuestas biológicas mediante mecanismos específicos incluso cuando no presentan una elevada capacidad de bioacumulación.

Desde una perspectiva mecanística, los posibles efectos de estas sustancias pueden analizarse mediante sus propiedades toxicocinéticas y toxicodinámicas. La toxicocinética comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción que determinan la concentración de un compuesto y sus metabolitos en diferentes tejidos. La absorción puede producirse por las vías digestiva, respiratoria o cutánea, según las características de la exposición, mientras que la distribución posterior depende de factores como el flujo sanguíneo, la unión a proteínas y las propiedades fisicoquímicas de cada sustancia.

El hígado desempeña un papel particularmente relevante debido a su función en la biotransformación de numerosos xenobióticos y a su exposición a

sustancias absorbidas en el tracto gastrointestinal a través de la circulación portal. Las reacciones metabólicas hepáticas pueden favorecer la transformación de compuestos lipofílicos en productos más susceptibles de eliminación. Sin embargo, la biotransformación no constituye exclusivamente un proceso de detoxificación, ya que determinados xenobióticos pueden experimentar bioactivación y originar intermediarios reactivos capaces de interactuar con componentes celulares. La importancia de estos procesos depende de las características específicas de cada sustancia y de las vías enzimáticas implicadas.

La persistencia de los xenobióticos en el organismo también presenta una elevada variabilidad. Algunos compuestos lipofílicos y resistentes al metabolismo pueden acumularse en determinados tejidos, especialmente en el tejido adiposo, mientras que otros son metabolizados y eliminados con relativa rapidez. Por ello, no resulta adecuado atribuir capacidad de bioacumulación a todos los contaminantes ambientales o dietarios. La evaluación de la exposición debe considerar de manera diferenciada la persistencia, la vida media, la distribución tisular y la capacidad de eliminación de cada compuesto.

Desde el punto de vista toxicodinámico, determinados contaminantes pueden interactuar con diferentes dianas moleculares y modificar procesos relacionados con el equilibrio redox, la señalización celular, la respuesta inflamatoria o la regulación endocrina. Los mecanismos de disrupción endocrina son especialmente relevantes para algunos compuestos capaces de interferir con receptores hormonales, síntesis o metabolismo hormonal y otras vías reguladoras. Sin embargo, estos mecanismos no son comunes a todos los xenobióticos y su importancia depende

de la sustancia, la dosis y el contexto biológico. Los métodos de cribado experimental permiten precisamente identificar sustancias con potencial actividad sobre diferentes vías endocrinas (Rotroff et al., 2013).

En el hígado, determinados contaminantes también pueden relacionarse experimentalmente con alteraciones del metabolismo lipídico y respuestas de estrés celular. Por ejemplo, modelos de organoides hepáticos humanos han permitido estudiar los efectos de exposiciones combinadas a microplásticos de poliestireno y bisfenol A sobre hepatotoxicidad y acumulación lipídica (Cheng et al., 2023). Estos resultados aportan evidencia mecanística relevante, aunque no deben extrapolarse directamente a la magnitud del riesgo clínico en seres humanos sin considerar las concentraciones estudiadas, las condiciones experimentales y los niveles reales de exposición.

La interacción entre toxicocinética y toxicodinámica permite comprender por qué el efecto hepático de los xenobióticos no depende exclusivamente de su presencia en el organismo. La dosis interna, la formación de metabolitos, la capacidad de eliminación, las características de las dianas celulares y los mecanismos de adaptación determinan finalmente la respuesta biológica. Esta perspectiva resulta especialmente útil para estudiar cómo determinadas exposiciones ambientales y dietarias pueden interactuar con alteraciones metabólicas preexistentes y modificar la susceptibilidad del hígado frente a diferentes formas de lesión.

Como se representa en la Figura 2.33, el hígado ocupa una posición relevante en el procesamiento de numerosas sustancias procedentes del ambiente y la dieta. Su participación en el metabolismo de xenobióticos, junto con la recepción de sangre procedente del tracto gastrointestinal a través

de la circulación portal, favorece su exposición a compuestos absorbidos por vía digestiva y a productos derivados de la actividad de la microbiota intestinal. Esta función convierte al hígado en uno de los principales órganos implicados en la transformación y eliminación de sustancias exógenas, aunque no significa que todos los componentes del exposoma se acumulen en el tejido hepático.

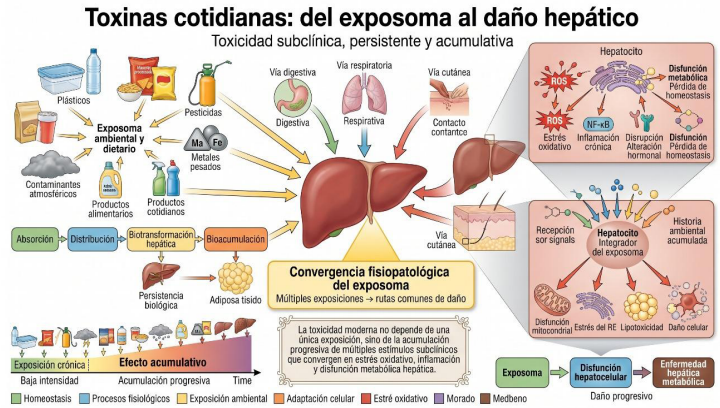


Figura 2.33. Del exposoma ambiental y dietario a sus posibles efectos sobre el hígado.

Este fenómeno puede analizarse dentro del marco conceptual del exposoma, que comprende la totalidad de exposiciones ambientales experimentadas a lo largo de la vida y las respuestas biológicas asociadas con ellas. Desde esta perspectiva, el efecto sobre el hígado depende de la naturaleza de cada exposición, su dosis, duración y vía de entrada, así como de las características metabólicas y la susceptibilidad del individuo. Diferentes agentes pueden actuar sobre mecanismos parcialmente compartidos, como el equilibrio redox, la función mitocondrial, la señalización metabólica o las respuestas inflamatorias, pero su coexistencia no implica necesariamente efectos sinérgicos ni una amplificación obligatoria de la lesión.

Por tanto, el estudio de las exposiciones ambientales y dietarias requiere superar una interpretación basada exclusivamente en agentes considerados de manera individual, sin asumir que toda exposición de baja intensidad produce una acumulación progresiva de toxicidad. El enfoque del exposoma permite estudiar combinaciones, secuencias y periodos de exposición y relacionarlos con respuestas biológicas susceptibles de modificar la homeostasis metabólica. Aplicado al hígado, este marco resulta útil para investigar la posible interacción entre factores ambientales, dieta, metabolismo y susceptibilidad individual en el desarrollo de alteraciones hepáticas.

Entre los compuestos estudiados dentro de este contexto se encuentran los disruptores endocrinos, sustancias exógenas capaces de interferir con diferentes componentes del sistema endocrino. El bisfenol A (BPA) ha recibido especial atención debido a su utilización histórica en la fabricación de policarbonatos y resinas epoxi y a la posibilidad de exposición humana a través de materiales y productos de consumo. Algunos de sus sustitutos estructurales, entre ellos el bisfenol S (BPS) y el bisfenol F (BPF), también han sido objeto de investigación por su potencial actividad biológica. No obstante, no resulta apropiado asumir que todos los análogos presentan idéntica toxicocinética, potencia endocrina o repercusión hepática.

La exposición al BPA puede producirse por diferentes vías, aunque la ingestión constituye una de las principales en la población general. Los materiales en contacto con alimentos pueden representar una fuente de exposición bajo determinadas condiciones, mientras que las vías dérmica e inhalatoria también pueden contribuir en contextos específicos. La importancia relativa de cada vía depende del entorno, los productos utilizados y las características de la exposición.

Después de la absorción gastrointestinal, el BPA alcanza el hígado mediante la circulación portal y experimenta un metabolismo de primer paso importante. Su biotransformación incluye principalmente reacciones de conjugación, especialmente glucuronidación y sulfatación, que originan metabolitos más hidrosolubles y facilitan su eliminación. Estas reacciones reducen considerablemente la fracción de BPA no conjugado disponible para interactuar con determinadas dianas biológicas.

Por esta razón, no resulta adecuado describir la exposición habitual al BPA como una "sobrecarga detoxificante" que supera necesariamente la capacidad de conjugación hepática. La toxicocinética depende de la dosis, la vía de exposición, la edad y otras características fisiológicas. En adultos, una proporción importante del BPA absorbido es metabolizada con rapidez y eliminada principalmente en forma conjugada. La exposición frecuente puede producir una presencia repetida del compuesto o de sus metabolitos en el organismo, pero este fenómeno no equivale necesariamente a una bioacumulación progresiva comparable con la de contaminantes orgánicos altamente persistentes.

La desconjugación de metabolitos del BPA puede producirse en determinados compartimentos y modificar localmente la disponibilidad de BPA no conjugado, por lo que las interacciones entre metabolismo hepático, intestino y microbiota constituyen un área relevante de investigación. Sin embargo, tampoco debe asumirse que una recirculación enterohepática intensa sea el mecanismo dominante de persistencia del BPA en seres humanos. De manera similar, su afinidad por fases lipídicas no permite concluir por sí sola que se

almacene de forma prolongada en el tejido adiposo y posteriormente se libere de manera sostenida en cantidades biológicamente relevantes.

Como se representa en la Figura 2.34, la exposición al BPA comprende una secuencia que incluye absorción, llegada al hígado, biotransformación mediante conjugación y posterior eliminación. La fracción biológicamente disponible puede interactuar con diferentes mecanismos de señalización, mientras que sus análogos presentan perfiles que deben evaluarse individualmente. Esta perspectiva permite analizar los bisfenoles como componentes del exposoma sin asumir una acumulación inevitable ni efectos hepáticos equivalentes para todos los compuestos.

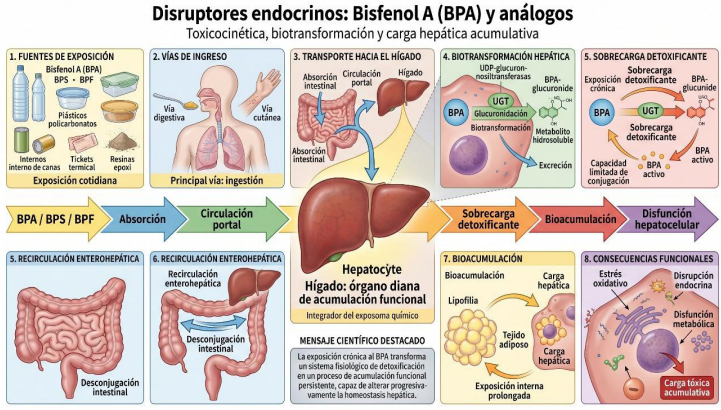


Figura 2.34. Exposición, biotransformación hepática y potencial actividad endocrina del bisfenol A y sus análogos.

El hígado no solo participa en la biotransformación y eliminación del BPA, sino que también puede constituir un órgano susceptible a sus efectos biológicos. Sin embargo, esta susceptibilidad no debe interpretarse como consecuencia de una acumulación hepática progresiva del compuesto. Resulta más preciso relacionarla con la exposición repetida, la disponibilidad de BPA no conjugado, las

características de su metabolismo y la interacción con diferentes sistemas de señalización celular. Bajo determinadas condiciones experimentales, estos mecanismos se han asociado con modificaciones del metabolismo lipídico, el equilibrio redox y otras funciones hepatocelulares.

El BPA puede interactuar con diferentes componentes de la señalización endocrina y celular. Entre los mecanismos más estudiados se encuentra su actividad sobre los receptores de estrógenos ERα y ERβ, aunque su afinidad y sus efectos difieren de los producidos por los estrógenos endógenos. Además de estos receptores, se han descrito acciones sobre otras dianas y mecanismos de señalización, lo que indica que sus efectos biológicos no pueden explicarse mediante una única vía molecular.

La modulación de la señalización estrogénica puede influir sobre procesos relacionados con la homeostasis energética, el metabolismo de la glucosa y la regulación de los lípidos. En modelos experimentales, la exposición al BPA se ha relacionado con cambios en la expresión de genes involucrados en estas funciones y con alteraciones de la acumulación lipídica. No obstante, la magnitud y dirección de estas respuestas dependen de factores como la dosis, el tiempo de exposición, el modelo experimental y el estado metabólico del organismo.

También se han investigado interacciones entre los bisfenoles y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, particularmente PPARγ. Este receptor participa en la diferenciación adipocitaria, la sensibilidad a la insulina y la regulación del metabolismo lipídico. La modulación de estas vías puede contribuir a modificaciones del almacenamiento y distribución de lípidos, pero no resulta preciso establecer que la interacción del BPA

con PPARγ produzca directamente un incremento generalizado de la lipogénesis hepática. Sus efectos metabólicos derivan de una red de señales endocrinas y celulares cuya respuesta puede variar entre tejidos y condiciones de exposición.

La relación del BPA con otros sistemas de detección de xenobióticos, incluido el receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), también ha sido objeto de investigación. Sin embargo, esta interacción debe describirse con cautela, ya que el BPA no puede considerarse simplemente un agonista clásico de AhR comparable con otros ligandos de elevada afinidad. La señalización relacionada con AhR puede participar en respuestas metabólicas, oxidativas e inmunológicas, pero su contribución específica a los efectos hepáticos del BPA depende del contexto experimental y de la interacción con otras vías reguladoras.

Las alteraciones metabólicas observadas en diferentes modelos de exposición al BPA pueden comprender modificaciones de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, de la sensibilidad a la insulina y de determinadas respuestas inflamatorias y oxidativas. Estos fenómenos no constituyen necesariamente una secuencia uniforme ni aparecen en todos los niveles de exposición. En modelos de organoides hepáticos humanos, por ejemplo, se han observado alteraciones relacionadas con hepatotoxicidad y acumulación lipídica durante exposiciones experimentales combinadas a BPA y microplásticos, lo que evidencia la posibilidad de interacciones entre distintos componentes del exposoma (Cheng et al., 2023).

El BPA también ha sido estudiado por su capacidad para asociarse con modificaciones epigenéticas, incluidas alteraciones de la metilación del ADN y de otros mecanismos reguladores de la expresión

génica. Estas modificaciones podrían contribuir a explicar algunos efectos persistentes observados experimentalmente, pero no permiten afirmar que el BPA produzca necesariamente una reprogramación metabólica permanente después de finalizar la exposición. Los mecanismos epigenéticos son dinámicos y su persistencia depende del tipo celular, la etapa del desarrollo, la dosis y la duración de la exposición.

Como se representa en la Figura 2.35, los posibles efectos metabólicos del BPA pueden involucrar diferentes sistemas de señalización endocrina y celular que interactúan con la regulación del metabolismo de glucosa y lípidos, el equilibrio redox y las respuestas inflamatorias. Esta diversidad de mecanismos permite comprender sus potenciales efectos sobre la homeostasis hepática sin atribuirlos a una única vía receptora ni asumir una progresión inevitable hacia enfermedad.

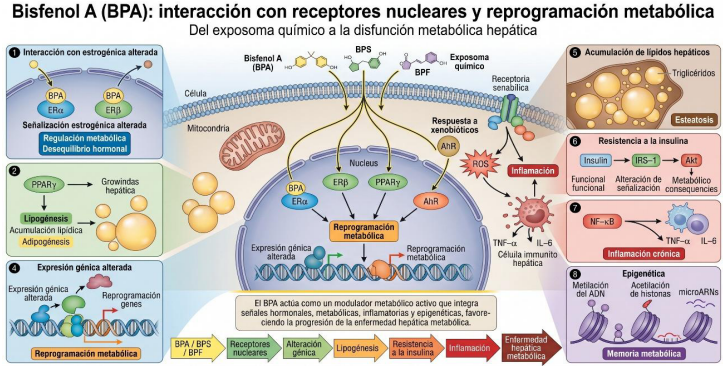


Figura 2.35. Interacción del bisfenol A con vías de señalización endocrina y metabólica en el hígado.

El BPA no debe considerarse únicamente desde la perspectiva de su presencia como contaminante ambiental, ya que su actividad biológica puede involucrar diferentes mecanismos de señalización endocrina, metabólica y celular. Sin embargo,

su contribución a la enfermedad hepática metabólica debe interpretarse dentro de un marco multifactorial y dependiente de la exposición. La evidencia experimental permite considerarlo uno de los componentes del exposoma con capacidad potencial para modificar determinadas respuestas metabólicas, pero no resulta adecuado definirlo de manera general como un factor clave o un determinante silencioso de daño hepático progresivo en todos los individuos.

Entre los mecanismos estudiados en relación con el BPA se encuentran las modificaciones epigenéticas, entendidas como cambios reguladores capaces de influir sobre la expresión génica sin modificar necesariamente la secuencia del ADN. Estos mecanismos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, los cambios en la organización de la cromatina y la regulación mediada por ARN no codificante. Su carácter dinámico permite que las células ajusten la expresión génica en respuesta a diferentes condiciones fisiológicas y ambientales.

La exposición al BPA se ha asociado experimentalmente con modificaciones de los patrones de metilación del ADN y con cambios en la regulación de genes vinculados con diferentes funciones metabólicas y celulares. No obstante, estos efectos dependen del tejido, la etapa del desarrollo, la dosis y la duración de la exposición, por lo que no debe asumirse que el BPA produzca sistemáticamente la activación de genes lipogénicos o la supresión de mecanismos protectores. La relación entre una modificación epigenética específica y un determinado fenotipo metabólico requiere, además, demostrar que el cambio regulador posee consecuencias funcionales sobre la expresión génica y la respuesta celular.

Las modificaciones de histonas constituyen otro mecanismo potencialmente relacionado con las respuestas frente a exposiciones ambientales. Procesos como la acetilación y la metilación de determinadas regiones de las histonas pueden modificar la accesibilidad de la cromatina y participar en la regulación de la transcripción. Estas modificaciones no poseen un significado funcional único, ya que sus efectos dependen del residuo modificado, del tipo de modificación, de su localización genómica y del contexto celular. Por esta razón, deben interpretarse como componentes de una regulación epigenética compleja y no simplemente como mecanismos que activan o silencian de manera permanente determinados programas metabólicos.

Los ARN no codificantes, incluidos los microARN y los ARN largos no codificantes, también participan en la regulación de redes relacionadas con el metabolismo lipídico, la respuesta inflamatoria, la sensibilidad a la insulina y el estrés celular. Diferentes estudios experimentales han relacionado la exposición a disruptores endocrinos con modificaciones en la expresión de algunos de estos ARN reguladores. Sin embargo, su participación es altamente específica y no permite establecer una única firma epigenética mediante la cual el BPA determine la aparición o progresión de enfermedad hepática.

Como se representa en la Figura 2.36, la exposición al BPA puede asociarse con diferentes niveles de regulación epigenética que incluyen metilación del ADN, modificaciones de histonas y cambios en ARN no codificantes. Estas respuestas pueden modificar la expresión de genes relacionados con procesos metabólicos y celulares, aunque su magnitud, duración y consecuencias dependen del contexto de exposición y de las características biológicas del individuo.

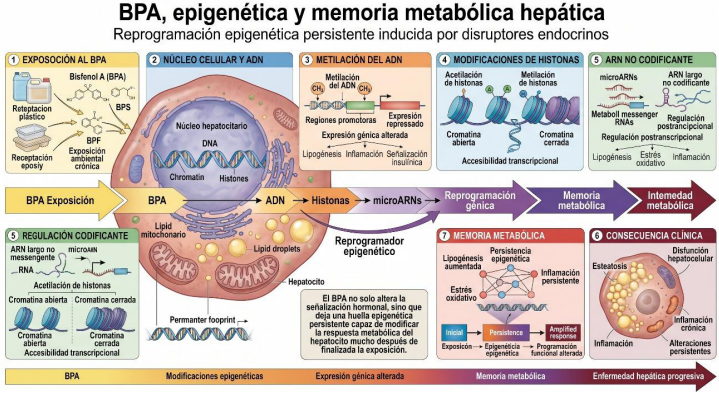


Figura 2.36. Regulación epigenética asociada con la exposición al bisfenol A y sus posibles efectos metabólicos.

Un aspecto particularmente relevante es determinar hasta qué punto algunas modificaciones epigenéticas pueden persistir después de reducirse o desaparecer la exposición. Determinadas marcas pueden mantenerse durante periodos variables, mientras que otras son reversibles como consecuencia de la renovación celular, la actividad de enzimas reguladoras de la cromatina y los cambios del entorno metabólico. Por ello, la persistencia temporal debe evaluarse específicamente para cada modificación y no asumirse como una propiedad general de las respuestas epigenéticas inducidas por BPA.

El concepto de "memoria metabólica" puede utilizarse de manera prudente para describir situaciones en las que exposiciones previas condicionan respuestas posteriores mediante mecanismos celulares relativamente persistentes. Sin embargo, en el contexto del BPA no debe interpretarse como una programación irreversible del hepatocito ni como una explicación establecida de la persistencia clínica de la enfermedad hepática después de finalizar la exposición. El fenotipo metabólico posterior depende de múltiples factores, entre ellos el estado nutricional, la sensibilidad a la insulina, la composición corporal, otras exposiciones ambientales y la duración e intensidad de los estímulos previos.

Por tanto, la epigenética proporciona un mecanismo plausible mediante el cual determinadas exposiciones ambientales pueden dejar efectos reguladores que trasciendan temporalmente la presencia inmediata del compuesto. Su importancia reside en incorporar la historia de exposición al análisis de la respuesta metabólica, pero sin asumir que toda modificación epigenética es permanente o patológica. Esta perspectiva permite integrar al BPA dentro del exposoma como un factor potencialmente modulador de la regulación metabólica cuya relevancia final depende de la interacción entre exposición, susceptibilidad individual y capacidad de adaptación celular.

Los posibles efectos hepáticos del BPA pueden extenderse más allá de la señalización endocrina y epigenética e involucrar mecanismos relacionados con el equilibrio redox y la respuesta inflamatoria. En diferentes modelos experimentales, la exposición al BPA se ha asociado con modificaciones de la función mitocondrial y de los sistemas antioxidantes que pueden favorecer un incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, la magnitud de estas respuestas depende de la dosis, la duración de la exposición y las características del modelo biológico utilizado.

Las ROS cumplen funciones fisiológicas de señalización y no deben considerarse exclusivamente productos tóxicos. El daño oxidativo aparece cuando su generación supera de manera persistente la capacidad antioxidante y los mecanismos de reparación celular. En estas condiciones pueden producirse modificaciones oxidativas de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La mitocondria puede participar tanto en la generación como en las consecuencias de este desequilibrio, debido a que el estrés oxidativo puede modificar

componentes de la cadena respiratoria, membranas y otras estructuras mitocondriales.

Estas alteraciones no implican necesariamente una disminución inmediata de la producción de ATP. En exposiciones suficientemente intensas o persistentes, la disfunción mitocondrial puede comprometer progresivamente la eficiencia de la fosforilación oxidativa y modificar la capacidad bioenergética celular. Al mismo tiempo, las ROS y las moléculas generadas durante el daño oxidativo pueden actuar como señales capaces de modular diferentes vías inflamatorias, estableciendo una conexión entre el estrés metabólico y la respuesta inmunitaria.

Entre los mecanismos estudiados se encuentra el inflamasoma NLRP3, un complejo multiproteico perteneciente al sistema inmunitario innato que participa en la detección de señales asociadas con estrés y daño celular. Su activación constituye un proceso regulado que generalmente comprende una fase de primado y otra de activación, en las que intervienen diferentes señales moleculares. Las alteraciones mitocondriales, el desequilibrio iónico y determinadas señales asociadas con estrés oxidativo pueden contribuir a este proceso, aunque las ROS no deben considerarse el único mecanismo responsable de la activación de NLRP3.

Una vez ensamblado y activado, el inflamasoma NLRP3 favorece la activación de caspasa-1, que participa en el procesamiento de las formas precursoras de IL-1α e IL-18 hacia sus formas maduras. Estas citocinas pueden contribuir a la amplificación de respuestas inmunoinflamatorias. En modelos experimentales de exposición al BPA se ha investigado la participación de esta vía, pero la evidencia no permite asumir que toda exposición humana al compuesto provoque necesariamente

activación hepática de NLRP3 o una respuesta inflamatoria clínicamente significativa.

La señalización asociada con NLRP3 también resulta relevante para comprender los mecanismos generales que conectan lesión hepatocelular e inflamación con respuestas fibrogénicas. Cuando la inflamación y el daño tisular persisten, diferentes mediadores pueden favorecer la activación de células estrelladas hepáticas y aumentar la producción de matriz extracelular. No obstante, la fibrosis constituye el resultado de múltiples mecanismos celulares y moleculares, por lo que no debe establecerse una relación causal directa y exclusiva entre exposición al BPA, activación de NLRP3 y desarrollo de fibrosis.

Como se representa en la Figura 2.37, el BPA puede asociarse experimentalmente con modificaciones del equilibrio redox y de la función mitocondrial que, bajo determinadas condiciones, interactúan con mecanismos de señalización inmunoinflamatoria. NLRP3 constituye una de las vías potencialmente involucradas en esta interacción, junto con otros mecanismos de respuesta al estrés y al daño celular.

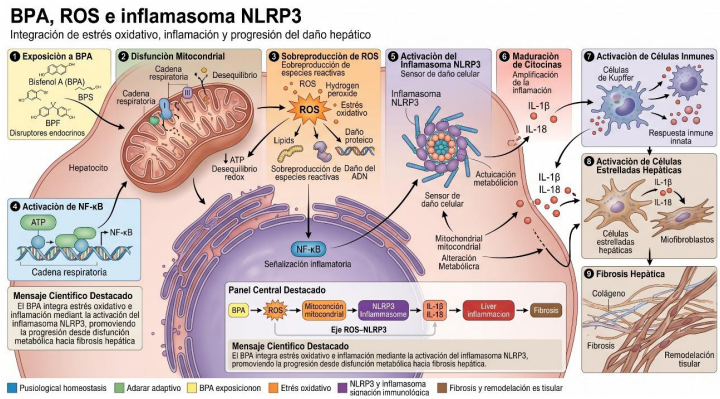


Figura 2.37. Estrés oxidativo y señalización del inflamasoma NLRP3 asociados con la exposición al bisfenol A.

La relación entre BPA, estrés oxidativo e inflamación debe interpretarse, por tanto, como una interacción

dependiente del contexto y no como una secuencia inevitable de acontecimientos. La relevancia de estos mecanismos reside en mostrar que determinados componentes del exposoma pueden interactuar simultáneamente con sistemas metabólicos, redox e inmunitarios. Su contribución final a la lesión hepática dependerá de la magnitud y duración de la exposición, la susceptibilidad individual y la coexistencia de otros factores metabólicos y ambientales.

Los efectos de la exposición al bisfenol A (BPA) y otros disruptores endocrinos también han sido investigados desde una perspectiva histopatológica. Diferentes modelos experimentales han descrito alteraciones hepáticas relacionadas con cambios en el metabolismo lipídico, el equilibrio redox y las respuestas inflamatorias. Sin embargo, estos hallazgos no configuran un patrón histopatológico específico del BPA ni pueden extrapolarse directamente a la exposición habitual en seres humanos, debido a que su expresión depende de la especie, la dosis, la duración de la exposición y las condiciones metabólicas coexistentes.

Entre las alteraciones descritas experimentalmente se encuentra la acumulación intracelular de lípidos. Esta puede adoptar características microvesiculares o macrovesiculares según el mecanismo de lesión y el modelo estudiado. La esteatosis microvesicular se caracteriza por la presencia de numerosas pequeñas gotas lipídicas en el citoplasma del hepatocito, generalmente sin el desplazamiento nuclear característico de las grandes gotas de la esteatosis macrovesicular. Este patrón puede relacionarse con alteraciones importantes del metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos, aunque su presencia no constituye un marcador específico de exposición al BPA.

La posible relación entre BPA y acumulación lipídica hepática ha sido estudiada mediante diferentes sistemas experimentales. En organoides hepáticos derivados de células madre embrionarias humanas, la exposición experimental combinada a BPA y microplásticos de poliestireno se ha relacionado con hepatotoxicidad y acumulación de lípidos (Cheng et al., 2023). Estos resultados apoyan la posibilidad de que determinados componentes del exposoma interfieran con la homeostasis lipídica hepatocelular, pero no permiten establecer que la exposición humana al BPA produzca específicamente esteatosis microvesicular.

En condiciones experimentales de mayor lesión también pueden observarse alteraciones compatibles con daño y muerte hepatocelular. La pérdida de integridad celular puede acompañarse de liberación de patrones moleculares asociados con daño (DAMPs), capaces de activar mecanismos de reconocimiento inmunitario. No obstante, la necrosis focal no debe considerarse una consecuencia obligatoria ni característica de la exposición al BPA, ya que su aparición depende de la intensidad del daño y de las características del modelo experimental.

Las respuestas inflamatorias constituyen otro componente potencial de estas alteraciones. El daño hepatocelular y las señales generadas durante el estrés oxidativo pueden modular la actividad de células de Kupffer y otras poblaciones inmunitarias y favorecer la producción de mediadores inflamatorios. En determinadas condiciones experimentales pueden observarse infiltrados inflamatorios en el parénquima hepático, pero tampoco resulta adecuado atribuir la inflamación lobulillar exclusivamente a una activación directa de NF-κB o NLRP3 por el BPA. Estas vías forman parte de redes de señalización más amplias cuya

participación depende del tipo y magnitud del estímulo.

Como se representa en la Figura 2.38, los modelos experimentales permiten relacionar la exposición al BPA con posibles modificaciones del almacenamiento lipídico, el estrés celular y las respuestas inflamatorias. La presencia e intensidad de estos hallazgos pueden variar considerablemente, por lo que deben interpretarse como posibles manifestaciones experimentales y no como una firma histopatológica específica de exposición al BPA.

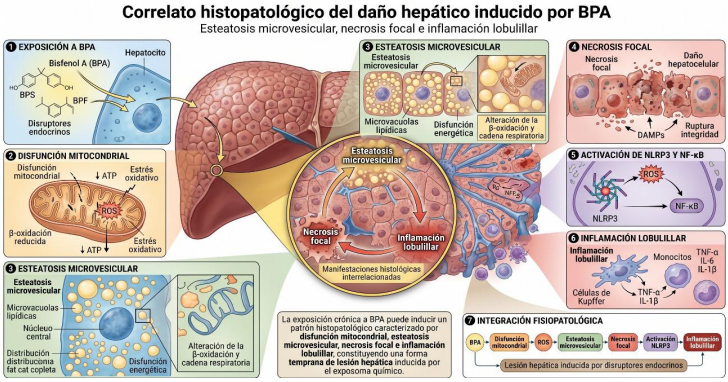


Figura 2.38. Alteraciones histopatológicas hepáticas descritas experimentalmente en relación con la exposición al bisfenol A.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la acumulación lipídica, la lesión hepatocelular y la respuesta inflamatoria pueden interactuar cuando coinciden en un mismo contexto biológico. Las modificaciones del metabolismo de los lípidos pueden aumentar la susceptibilidad frente al estrés celular, mientras que una lesión suficientemente intensa puede generar señales capaces de activar respuestas inmunitarias. Sin embargo, estas relaciones no constituyen necesariamente una secuencia temporal en la que la esteatosis deba conducir a necrosis y posteriormente a inflamación.

Por tanto, los cambios histológicos descritos en modelos de exposición al BPA aportan evidencia

sobre posibles mecanismos de hepatotoxicidad, pero deben diferenciarse de las lesiones histopatológicas establecidas en enfermedades hepáticas humanas. La evidencia disponible no permite considerar estos hallazgos como demostración de que exposiciones ambientales leves produzcan por sí solos cambios estructurales hepáticos detectables ni que determinen la progresión hacia formas avanzadas de enfermedad. Su principal utilidad reside en identificar mecanismos potenciales que posteriormente deben contrastarse mediante estudios epidemiológicos, clínicos y anatomopatológicos en seres humanos.

Los pesticidas y determinados metales constituyen componentes relevantes del exposoma ambiental debido a la diversidad de fuentes y patrones de exposición que pueden presentarse a lo largo de la vida. Sin embargo, estos agentes comprenden grupos químicamente heterogéneos y no comparten necesariamente las mismas propiedades de persistencia, distribución tisular o eliminación. Su relevancia toxicológica depende de factores como la naturaleza del compuesto, la dosis, la frecuencia y duración de la exposición, la vía de entrada y las características metabólicas del individuo.

Entre los pesticidas existen diferencias importantes. Algunos compuestos organoclorados presentan elevada estabilidad ambiental, persistencia y afinidad por compartimentos ricos en lípidos, propiedades que pueden favorecer su bioacumulación y biomagnificación. En cambio, numerosos pesticidas organofosforados presentan menor persistencia y son metabolizados y eliminados con mayor rapidez. Por ello, no resulta adecuado atribuir de manera general alta persistencia y lipofilia a todos los pesticidas ni asumir que su toxicidad crónica depende necesariamente de su acumulación tisular.

La exposición humana a pesticidas puede producirse mediante alimentos, agua, aire y contacto con superficies contaminadas, mientras que en determinados contextos laborales adquieren mayor importancia las vías respiratoria y cutánea. Después de su absorción, la distribución depende de las propiedades fisicoquímicas de cada sustancia y de su interacción con proteínas, membranas y diferentes compartimentos corporales. El hígado adquiere especial relevancia debido a su función en el metabolismo de numerosos xenobióticos, pero ello no significa que constituya necesariamente el principal depósito de todos los pesticidas.

La biotransformación hepática puede facilitar la eliminación de diferentes pesticidas mediante reacciones que aumentan su polaridad y favorecen su excreción. Sin embargo, determinados compuestos pueden experimentar procesos de bioactivación que generan metabolitos o intermediarios más reactivos que la molécula original. La importancia de este fenómeno depende de la estructura química del pesticida y de las enzimas involucradas, por lo que tampoco puede considerarse una propiedad universal de estos agentes.

Los metales presentan un comportamiento toxicocinético diferente. Elementos como cadmio, plomo y mercurio no son biodegradables en el sentido aplicado a numerosos compuestos orgánicos, pero sus formas químicas, distribución, almacenamiento y eliminación difieren considerablemente. El cadmio puede presentar una vida biológica prolongada y acumularse especialmente en riñón e hígado, mientras que la distribución del plomo incluye de manera importante el tejido óseo. El mercurio, por su parte, presenta perfiles toxicocinéticos diferentes según se encuentre en formas elementales, inorgánicas u orgánicas. Estas diferencias impiden

describir a todos los metales mediante un único modelo de bioacumulación hepática.

La interacción de determinados metales con grupos funcionales de proteínas constituye uno de sus posibles mecanismos de toxicidad. Algunos pueden unirse a grupos sulfhidrilo y modificar la función de enzimas, proteínas estructurales y sistemas antioxidantes. También pueden alterar la homeostasis de otros elementos esenciales y favorecer condiciones relacionadas con estrés oxidativo. La naturaleza y magnitud de estos efectos dependen nuevamente de la especie química, la concentración intracelular y la capacidad de los sistemas de unión, almacenamiento y eliminación.

La mitocondria constituye una de las posibles dianas celulares de determinados pesticidas y metales. Dependiendo del compuesto y del nivel de exposición, pueden producirse modificaciones de la cadena respiratoria, del potencial de membrana, de la homeostasis del calcio y del equilibrio entre generación y neutralización de especies reactivas. Estas alteraciones pueden afectar la eficiencia metabólica del hepatocito, pero no deben interpretarse como una consecuencia uniforme de cualquier exposición ambiental a pesticidas o metales.

La persistencia de la exposición interna también debe diferenciarse de la bioacumulación. Una sustancia puede estar presente repetidamente en el organismo debido a exposiciones frecuentes sin acumularse de manera progresiva en los tejidos. En otros casos, una vida media prolongada o la afinidad por determinados compartimentos puede favorecer una verdadera acumulación. Esta distinción resulta fundamental para interpretar correctamente el papel de los diferentes componentes del exposoma y evitar atribuir a todos ellos un comportamiento toxicocinético equivalente.

Como se representa en la Figura 2.39, los pesticidas y metales pueden alcanzar el organismo mediante diferentes vías y presentar perfiles distintos de absorción, distribución, metabolismo, almacenamiento y eliminación. Bajo determinadas condiciones de exposición, algunos de estos agentes pueden interactuar con mecanismos relacionados con el equilibrio redox y la función mitocondrial y contribuir a respuestas de estrés hepatocelular.

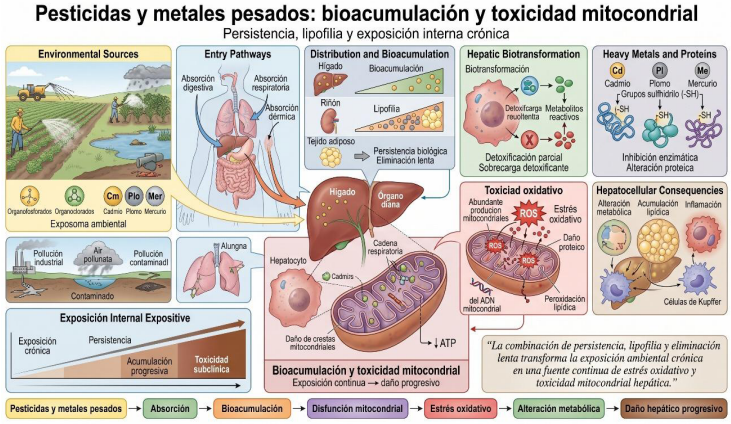


Figura 2.39. Exposición a pesticidas y metales y sus posibles efectos sobre el equilibrio redox y la función mitocondrial hepática.

Por tanto, la relevancia de los pesticidas y metales dentro del exposoma no deriva de una propiedad común de persistencia, lipofilia y bioacumulación, sino de la diversidad de mecanismos mediante los cuales determinados compuestos pueden mantener una exposición interna o interactuar con dianas celulares. Diferenciar entre clases de pesticidas y formas químicas de los metales permite comprender con mayor precisión su posible contribución a la lesión hepática y evita considerar exposiciones ambientalmente muy distintas como un único fenómeno toxicológico.

Los efectos celulares asociados con determinados pesticidas y metales potencialmente tóxicos

comprenden mecanismos capaces de modificar la bioenergética, el equilibrio redox y diferentes funciones del hepatocito. Aunque estos agentes presentan propiedades químicas y toxicocinéticas muy diversas, algunos pueden afectar dianas celulares parcialmente compartidas, entre ellas las mitocondrias, los sistemas antioxidantes y determinadas proteínas esenciales para el metabolismo. La naturaleza e intensidad de estas respuestas dependen del compuesto, su forma química, la dosis, la duración de la exposición y la susceptibilidad del organismo.

La mitocondria constituye una de las dianas estudiadas para determinados metales y pesticidas. Algunos compuestos pueden interferir directa o indirectamente con componentes de la cadena de transporte de electrones, modificar el potencial de membrana mitocondrial y alterar la eficiencia de la fosforilación oxidativa. Sin embargo, no resulta adecuado afirmar de manera general que cadmio, mercurio y todos los pesticidas inhiban simultáneamente los complejos I, II y III. El sitio y mecanismo de interacción varían considerablemente según el agente y las condiciones de exposición.

Cuando la función de la cadena respiratoria se encuentra suficientemente alterada, puede modificarse el flujo de electrones y favorecerse la generación de especies reactivas de oxígeno. Si estas alteraciones persisten y superan la capacidad de adaptación celular, la eficiencia bioenergética puede disminuir y comprometer la producción de ATP. Este fenómeno no implica que toda exposición ambiental produzca necesariamente un déficit energético hepatocelular, sino que la disfunción mitocondrial constituye uno de los posibles mecanismos de toxicidad de determinados agentes.

El equilibrio entre la generación y neutralización de especies reactivas también puede verse modificado.

El glutatión reducido (GSH) desempeña un papel fundamental en los sistemas de defensa antioxidante y en diferentes procesos de detoxificación. Algunos metales y pesticidas pueden alterar su disponibilidad o interferir con mecanismos relacionados con su mantenimiento y utilización. De manera similar, se han descrito modificaciones de la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, aunque la dirección y magnitud de estos cambios dependen del compuesto y del modelo experimental.

El estrés oxidativo aparece cuando la producción de especies reactivas y otras moléculas oxidantes supera de forma persistente la capacidad de los sistemas antioxidantes y reparadores. En estas circunstancias pueden producirse modificaciones de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos y alterarse diferentes funciones celulares. Por ello, la disminución de GSH o los cambios en determinadas enzimas antioxidantes deben interpretarse como componentes potenciales de una alteración más amplia de la homeostasis redox y no como respuestas universales frente a cualquier pesticida o metal.

Determinados metales también pueden interactuar con grupos funcionales presentes en proteínas, incluidos grupos sulfhidrilo (-SH) de residuos de cisteína. Estas interacciones pueden modificar la estructura o actividad de proteínas y enzimas y afectar sistemas relacionados con el metabolismo, la señalización y la defensa antioxidante. Sin embargo, la afinidad por grupos sulfhidrilo y las consecuencias funcionales resultantes difieren entre los distintos metales y sus especies químicas, por lo que no deben considerarse un mecanismo uniforme de toxicidad.

Las alteraciones de proteínas sensibles al estado redox pueden, además, repercutir sobre diferentes compartimentos celulares y mecanismos

reguladores. De esta manera, la toxicidad no depende exclusivamente de una lesión mitocondrial aislada, sino de la interacción entre cambios bioenergéticos, desequilibrio redox, modificación de proteínas y capacidad de respuesta celular. Cuando estos mecanismos persisten o alcanzan suficiente intensidad, pueden aumentar la susceptibilidad del hepatocito frente a formas más complejas de lesión.

Como se representa en la Figura 2.40, determinados pesticidas y metales potencialmente tóxicos pueden actuar sobre diferentes dianas celulares y modificar la función mitocondrial, el equilibrio redox y la actividad de proteínas sensibles a modificaciones químicas. La convergencia de estos mecanismos puede contribuir al estrés hepatocelular, aunque su expresión depende del agente específico y de las características de la exposición.

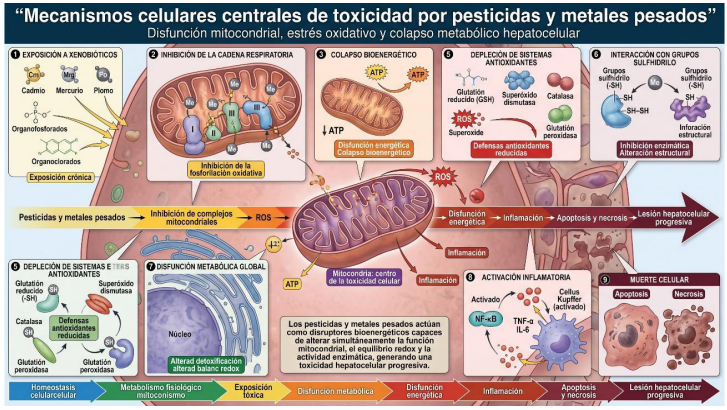


Figura 2.40. Mecanismos celulares asociados con la toxicidad hepática de determinados pesticidas y metales.

La interacción entre alteraciones mitocondriales, desequilibrio redox y modificación de proteínas puede generar condiciones de estrés celular que comprometan diferentes funciones del hepatocito. Cuando estas alteraciones alcanzan suficiente intensidad o persisten en el tiempo, pueden activar mecanismos de respuesta al estrés y aumentar la susceptibilidad a diferentes formas de muerte

celular. La apoptosis y determinadas formas de muerte necrótica pueden participar en este contexto, aunque su aparición depende del agente, la dosis, la duración de la exposición y la capacidad adaptativa de las células.

La lesión hepatocelular persistente también puede establecer conexiones con mecanismos inflamatorios y fibrogénicos. Determinados pesticidas y metales potencialmente tóxicos han sido relacionados experimentalmente con estrés oxidativo, respuestas inflamatorias y modificaciones de la matriz extracelular. Sin embargo, estas asociaciones no permiten afirmar que la exposición crónica a cualquiera de estos agentes produzca necesariamente fibrosis hepática. La fibrogénesis debe entenderse como una respuesta compleja frente a la persistencia de lesión e inflamación en individuos y condiciones de exposición susceptibles.

Cuando existe lesión hepatocelular, las células dañadas pueden liberar patrones moleculares asociados con daño (DAMPs) y otras señales capaces de ser reconocidas por células inmunitarias residentes. Las células de Kupffer participan en esta respuesta y pueden producir citocinas, quimiocinas y otros mediadores que modifican el microambiente hepático. Estas señales pueden interactuar con las células estrelladas hepáticas y otras poblaciones celulares involucradas en la reparación tisular, estableciendo una conexión funcional entre lesión, inflamación y fibrogénesis.

En condiciones fisiológicas, las células estrelladas hepáticas permanecen predominantemente en estado quiescente y constituyen uno de los principales sitios de almacenamiento de retinoides en el hígado. Frente a señales persistentes de lesión e inflamación, pueden experimentar activación y adquirir características similares a las de los miofibroblastos. Este cambio fenotípico se acompaña

de modificaciones de su proliferación, contractilidad y capacidad para sintetizar componentes de la matriz extracelular.

Las células estrelladas activadas pueden aumentar la producción de colágenos fibrilares, particularmente tipos I y III, además de otros componentes de la matriz extracelular. Cuando la respuesta reparadora persiste, el equilibrio entre síntesis y degradación de la matriz puede desplazarse hacia su acumulación. La fibrosis resultante no constituye simplemente un depósito pasivo de colágeno, sino un proceso dinámico en el que participan hepatocitos, células estrelladas, células endoteliales sinusoidales, macrófagos y otros componentes del microambiente hepático.

La distribución de la fibrosis depende de la naturaleza y localización predominante de la lesión. Por ello, no resulta adecuado afirmar que la fibrosis asociada con exposiciones ambientales comience necesariamente en las regiones perisinusoidales. Diferentes patrones pueden desarrollarse según el agente causal, la intensidad de la lesión y la participación relativa de los distintos compartimentos hepáticos. Si el estímulo persiste, la expansión y conexión de áreas fibróticas pueden modificar progresivamente la arquitectura del parénquima y repercutir sobre la microcirculación intrahepática.

La progresión de la fibrosis también está determinada por los mecanismos de remodelación de la matriz extracelular. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) participan en la degradación de diferentes componentes de esta matriz, mientras que los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) regulan su actividad. Las modificaciones del equilibrio entre síntesis y degradación pueden favorecer la persistencia de la matriz fibrótica. No obstante, la fibrosis mantiene cierto potencial de regresión cuando se elimina o reduce suficientemente

el estímulo lesivo, especialmente antes de que se establezcan alteraciones arquitecturales avanzadas.

Como se representa en la Figura 2.41, determinadas exposiciones ambientales pueden relacionarse con mecanismos de estrés hepatocelular que, cuando son suficientemente intensos o persistentes, interactúan con respuestas inmunoinflamatorias y fibrogénicas. La activación de células estrelladas y la modificación del equilibrio entre síntesis y degradación de matriz extracelular constituyen componentes fundamentales de esta respuesta, pero su aparición y progresión no representan consecuencias inevitables de la exposición.

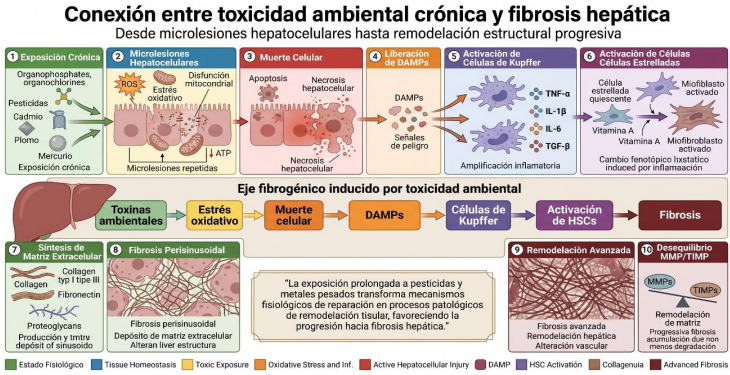


Figura 2.41. Relación entre exposición ambiental persistente, lesión hepatocelular y respuestas fibrogénicas.

La relación entre determinadas exposiciones ambientales y la fibrogénesis hepática permite comprender cómo una lesión celular persistente puede interactuar con mecanismos inflamatorios y reparadores y, bajo determinadas condiciones, favorecer modificaciones progresivas de la matriz extracelular. Cuando el estímulo lesivo se mantiene, las respuestas inicialmente orientadas a preservar la integridad tisular pueden contribuir a una reparación desadaptativa y al establecimiento de fibrosis. Sin embargo, este proceso no constituye una consecuencia inevitable de exposiciones ambientales de baja intensidad, sino que depende

del agente implicado, la magnitud y duración de la exposición, la susceptibilidad individual y la coexistencia de otros factores de lesión hepática. Desde esta perspectiva, determinados contaminantes ambientales pueden considerarse factores potencialmente contribuyentes a los mecanismos de lesión y remodelación hepática, sin atribuirles por sí solos un papel determinante en la transformación de la arquitectura del hígado o en la progresión hacia enfermedad hepática avanzada.

2.6. Fármacos y tóxicos cotidianos: biotransformación, estrés oxidativo y hepatotoxicidad

El paracetamol (acetaminofén) constituye uno de los modelos clásicos para estudiar la hepatotoxicidad farmacológica debido a que su seguridad depende estrechamente de la relación entre las vías normales de biotransformación y la formación de un metabolito reactivo, la N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI). A dosis terapéuticas, el fármaco presenta generalmente un amplio margen de seguridad; sin embargo, una exposición suficientemente elevada puede modificar el equilibrio entre sus rutas metabólicas y desencadenar una lesión hepatocelular grave (Hinson et al., 2010; Ramachandran & Jaeschke, 2017).

En condiciones terapéuticas, la mayor parte del paracetamol experimenta conjugación hepática mediante glucuronidación y sulfatación. Estas vías generan metabolitos más hidrosolubles que posteriormente son eliminados principalmente por la orina. La proporción metabolizada por cada ruta puede variar según la dosis, la edad y otras características fisiológicas, por lo que resulta más preciso evitar porcentajes rígidos como 60 % y 30 % y señalar que ambas vías constituyen los principales mecanismos de eliminación del fármaco (Hinson et al., 2010).

Una fracción menor experimenta oxidación mediada por enzimas del citocromo P450, con participación destacada de CYP2E1 y contribución de otras isoformas. Esta ruta genera NAPQI, un metabolito electrofílico altamente reactivo. En condiciones normales, la pequeña cantidad producida es neutralizada rápidamente mediante conjugación con glutatión reducido (GSH), lo que limita su capacidad para reaccionar con proteínas celulares y permite la posterior eliminación de sus productos de conjugación (Hinson et al., 2010).

Durante una sobredosis, las principales vías de conjugación resultan insuficientes para procesar la cantidad de paracetamol disponible y aumenta proporcionalmente la formación de NAPQI. A medida que este metabolito es producido, consume las reservas hepáticas de GSH. Cuando la capacidad de neutralización disminuye suficientemente, una mayor cantidad de NAPQI puede reaccionar covalentemente con proteínas celulares y formar aductos, incluidos aductos en proteínas mitocondriales. Este acontecimiento constituye una etapa fundamental en el desarrollo de la hepatotoxicidad por paracetamol (Ramachandran & Jaeschke, 2017, 2018).

La formación de aductos proteicos por sí sola no explica toda la magnitud de la lesión. Las alteraciones mitocondriales posteriores favorecen estrés oxidativo y nitrosativo, modificaciones de la señalización intracelular y pérdida progresiva de la función mitocondrial. Cuando el daño alcanza suficiente intensidad, puede producirse pérdida del potencial de membrana mitocondrial, deterioro de la capacidad bioenergética y finalmente muerte hepatocelular. En la intoxicación significativa por paracetamol, la necrosis constituye una forma predominante de muerte celular, con especial afectación de la región centrilobulillar del lobulillo hepático (Ramachandran & Jaeschke, 2017, 2018).

El riesgo y la gravedad de la hepatotoxicidad también pueden estar condicionados por factores que modifican la formación de NAPQI, las reservas de GSH o la capacidad metabólica del hígado. El ayuno prolongado, la desnutrición y determinados patrones de consumo crónico de alcohol pueden modificar algunos de estos mecanismos. No obstante, estas interacciones son complejas y no debe asumirse que el consumo de alcohol convierta automáticamente una dosis terapéutica habitual de paracetamol en una dosis hepatotóxica. El riesgo depende de la dosis ingerida, el patrón temporal de exposición y las condiciones metabólicas coexistentes (Hinson et al., 2010).

Como se representa en la Figura 2.42, la hepatotoxicidad por paracetamol puede comprender una secuencia que parte del incremento de la formación de NAPQI y la disminución de la capacidad protectora del GSH, seguida por la formación de aductos proteicos, alteraciones mitocondriales, estrés oxidativo y, cuando la lesión es suficientemente intensa, necrosis hepatocelular. Este modelo permite comprender cómo la bioactivación metabólica de un xenobiótico puede transformar una sustancia generalmente segura a dosis terapéuticas en un agente capaz de producir lesión hepática grave cuando se supera la capacidad de los mecanismos protectores celulares.

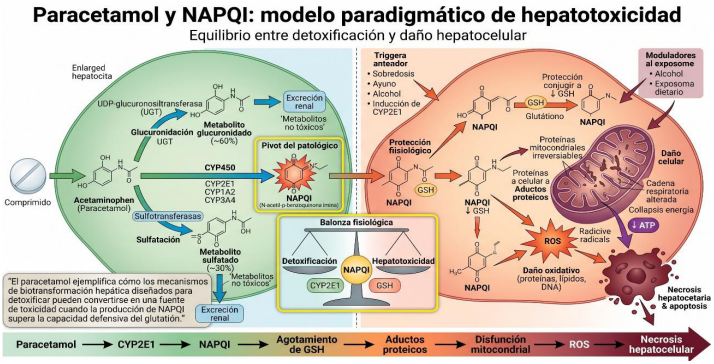


Figura 2.42. Bioactivación del paracetamol a NAPQI y mecanismos de lesión hepatocelular.

El paracetamol constituye así un ejemplo particularmente útil de la relación entre dosis, bioactivación metabólica y capacidad de detoxificación. Su hepatotoxicidad demuestra que la biotransformación no representa exclusivamente un mecanismo de eliminación, ya que determinadas reacciones enzimáticas pueden generar intermediarios reactivos. El equilibrio entre formación de NAPQI, disponibilidad de GSH y respuesta mitocondrial determina en gran medida la evolución de la lesión, convirtiendo este modelo en una referencia fundamental para comprender los mecanismos de hepatotoxicidad inducida por fármacos.

El glutatión reducido (GSH) constituye uno de los principales sistemas de defensa frente a la bioactivación del paracetamol y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio redox hepatocelular. Este tripéptido, formado por glutamato, cisteína y glicina, puede reaccionar con compuestos electrofílicos y participa en numerosos procesos antioxidantes y de detoxificación. En el metabolismo del paracetamol, su función adquiere especial relevancia debido a su capacidad para conjugar el metabolito reactivo N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) y limitar su interacción con proteínas celulares (Hinson et al., 2010; Ramachandran & Jaeschke, 2017).

A dosis terapéuticas, la cantidad relativamente pequeña de NAPQI generada mediante oxidación por el sistema del citocromo P450 es neutralizada eficazmente mediante conjugación con GSH. Este mecanismo constituye una barrera protectora fundamental frente a la reactividad del NAPQI. Sin embargo, la seguridad del hepatocito no depende exclusivamente de la concentración de glutatión, sino también de la cantidad de metabolito reactivo generado, la capacidad de las principales vías de

conjugación y la respuesta celular frente al estrés producido.

Durante una sobredosis, una mayor proporción del paracetamol puede ser desviada hacia las vías oxidativas responsables de la formación de NAPQI. La neutralización continuada de este metabolito consume progresivamente las reservas hepáticas de GSH y, cuando estas disminuyen de manera sustancial, aumenta la cantidad de NAPQI disponible para reaccionar con proteínas celulares. Por ello, el agotamiento del GSH constituye un acontecimiento temprano y esencial en la hepatotoxicidad por paracetamol, aunque la magnitud final de la lesión depende de los acontecimientos celulares posteriores (Hinson et al., 2010; Ramachandran & Jaeschke, 2018).

Determinadas condiciones pueden modificar la susceptibilidad a la toxicidad, pero deben interpretarse con cautela. El ayuno prolongado y la desnutrición pueden influir sobre la disponibilidad de precursores necesarios para mantener las reservas de GSH. La relación con el alcohol es más compleja, debido a que sus efectos dependen del patrón y del momento del consumo. La exposición crónica puede inducir CYP2E1 y modificar determinados factores de susceptibilidad, pero no resulta correcto afirmar que cualquier consumo concomitante de alcohol provoque necesariamente agotamiento del GSH o convierta una dosis terapéutica habitual de paracetamol en hepatotóxica.

Cuando disminuye suficientemente la capacidad de conjugación con GSH, el NAPQI puede unirse covalentemente a residuos de cisteína de proteínas celulares y formar aductos. La formación de aductos en proteínas mitocondriales posee especial importancia para la progresión de la lesión, ya que puede contribuir al desarrollo de estrés oxidativo y nitrosativo mitocondrial y activar mecanismos

que amplifican el daño inicialmente producido por el metabolito reactivo (Ramachandran & Jaeschke, 2017, 2018).

La lesión mitocondrial puede acompañarse de alteraciones del potencial de membrana y de la capacidad de sostener adecuadamente la producción energética. Cuando el daño alcanza suficiente intensidad, la pérdida de la función mitocondrial contribuye al fracaso de la homeostasis celular y a la muerte del hepatocito. Este proceso no debe describirse simplemente como una activación simultánea de vías apoptóticas y necróticas, ya que en la hepatotoxicidad significativa por paracetamol la necrosis constituye la forma predominante de muerte hepatocelular (Ramachandran & Jaeschke, 2017).

La distribución de la lesión también presenta importancia anatomopatológica. La necrosis característica afecta predominantemente la región centrilobulillar, correspondiente a la zona 3 del acino hepático, donde existe una elevada capacidad de bioactivación oxidativa del paracetamol. Las diferencias zonales en la expresión de enzimas metabólicas y en el microambiente hepatocelular contribuyen a explicar esta susceptibilidad regional. La muerte de los hepatocitos puede liberar patrones moleculares asociados con daño (DAMPs), que son reconocidos por componentes del sistema inmunitario innato y participan en la respuesta inflamatoria posterior a la lesión.

El GSH tampoco debe entenderse únicamente como una molécula encargada de neutralizar NAPQI. Forma parte de un sistema más amplio de mantenimiento de la homeostasis redox y participa en la protección frente a especies oxidantes. No obstante, en la intoxicación por paracetamol debe diferenciarse entre el agotamiento inicial de GSH asociado con la detoxificación del NAPQI y

el estrés oxidativo mitocondrial que se desarrolla posteriormente. Esta distinción permite comprender que la lesión no deriva de un único acontecimiento, sino de una secuencia de procesos metabólicos y celulares interrelacionados (Ramachandran & Jaeschke, 2018).

Como se representa en la Figura 2.43, mientras existe suficiente capacidad de conjugación con GSH, el NAPQI puede ser neutralizado y eliminado. Cuando la producción del metabolito reactivo supera esta capacidad protectora, aumenta la formación de aductos proteicos y pueden desencadenarse alteraciones mitocondriales que amplifican la lesión. Por ello, el glutatión constituye un componente esencial de la protección hepatocelular frente al paracetamol, aunque la transición hacia hepatotoxicidad depende de la interacción entre bioactivación, detoxificación y mecanismos posteriores de daño celular.

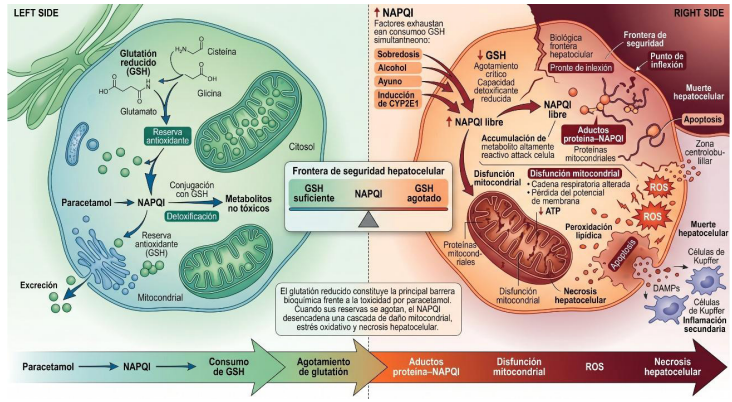


Figura 2.43. Papel del glutatión en la detoxificación del NAPQI y la hepatotoxicidad por paracetamol.

El sistema de glutatión constituye un componente fundamental de la protección frente a la hepatotoxicidad por paracetamol, aunque no representa por sí solo una línea divisoria absoluta entre adaptación y lesión. La evolución hacia el daño hepatocelular depende de la relación entre

la cantidad de NAPQI generada, la disponibilidad de GSH, la formación de aductos proteicos y la capacidad de la célula para responder a las alteraciones mitocondriales posteriores. Este modelo demuestra cómo la interacción entre dosis, bioactivación metabólica y mecanismos protectores puede determinar la transición desde el metabolismo seguro del fármaco hasta una lesión hepática aguda potencialmente grave (Hinson et al., 2010; Ramachandran & Jaeschke, 2018).

La hepatotoxicidad significativa por paracetamol presenta un patrón histopatológico característico, dominado por necrosis hepatocelular centrolobulillar, correspondiente principalmente a la zona 3 del acino hepático. Esta distribución refleja la zonación metabólica del hígado y, particularmente, la mayor capacidad de determinadas regiones centrolobulillares para realizar reacciones oxidativas mediadas por enzimas del citocromo P450 involucradas en la bioactivación del paracetamol. Como consecuencia, estas áreas presentan una susceptibilidad particular frente a la formación de NAPQI y al desarrollo de lesión hepatocelular después de una exposición tóxica (Hinson et al., 2010; Ramachandran & Jaeschke, 2017).

La vulnerabilidad de la zona centrolobulillar no debe atribuirse exclusivamente a su menor disponibilidad relativa de oxígeno. La distribución de las enzimas responsables de la bioactivación, la formación local de metabolitos reactivos, la disponibilidad de GSH y las características metabólicas de los hepatocitos de esta región participan en la localización de la lesión. Cuando la capacidad de neutralización del NAPQI resulta insuficiente, aumenta la formación de aductos proteicos y se desarrollan alteraciones mitocondriales que pueden culminar en pérdida de la integridad hepatocelular y necrosis (Ramachandran & Jaeschke, 2017, 2018).

Desde el punto de vista morfológico, los hepatocitos afectados experimentan cambios compatibles con lesión celular grave y finalmente pérdida de la integridad de la membrana plasmática. Cuando la necrosis es extensa pueden observarse áreas con pérdida importante de hepatocitos y alteración de la organización local del parénquima. Sin embargo, no toda intoxicación por paracetamol produce necesariamente un colapso generalizado de la arquitectura hepática, ya que la extensión de las lesiones depende fundamentalmente de la magnitud de la exposición y de la gravedad de la lesión.

La muerte de los hepatocitos también genera señales que son reconocidas por el sistema inmunitario. La liberación de patrones moleculares asociados con daño (DAMPs) puede activar mecanismos de inmunidad innata y modificar la actividad de células de Kupffer y otras poblaciones celulares. Asimismo, pueden producirse cambios en el reclutamiento de neutrófilos y monocitos hacia las áreas lesionadas. Esta respuesta se desarrolla en ausencia de un agente infeccioso y constituye un ejemplo de inflamación estéril asociada con necrosis tisular.

No obstante, la respuesta inflamatoria posterior a la intoxicación por paracetamol posee una función compleja. Las células inmunitarias reclutadas no deben considerarse exclusivamente responsables de amplificar el daño, ya que determinadas poblaciones también participan en la eliminación de restos celulares y en los procesos posteriores de resolución y reparación. Por esta razón, la inflamación asociada con la hepatotoxicidad debe interpretarse como una respuesta dinámica cuya función puede variar a lo largo de la evolución de la lesión (Ramachandran & Jaeschke, 2017).

Como se representa en la Figura 2.44, la necrosis centrolobulillar constituye el componente morfológico más característico de la hepatotoxicidad aguda

por paracetamol. Su distribución se relaciona con la zonación metabólica de los hepatocitos y con la bioactivación del fármaco, mientras que la muerte celular resultante genera señales capaces de desencadenar respuestas inflamatorias estériles y mecanismos posteriores de reparación.

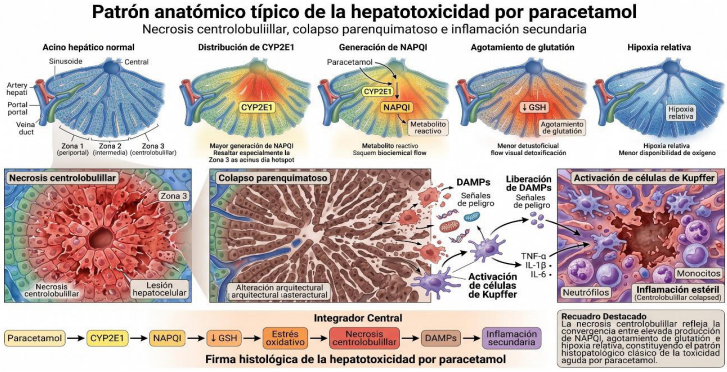


Figura 2.44. Patrón histopatológico de la hepatotoxicidad aguda por paracetamol.

La necrosis centrolobulillar constituye, por tanto, un hallazgo característico que conecta la distribución anatómica de la lesión con los mecanismos metabólicos responsables de la toxicidad. Sin embargo, aunque este patrón posee importante valor anatomopatológico, debe interpretarse junto con los antecedentes de exposición, los hallazgos clínicos y los datos bioquímicos, ya que la necrosis centrolobulillar no es exclusiva de la intoxicación por paracetamol. Su estudio permite comprender de manera especialmente clara cómo la zonación metabólica hepática condiciona la susceptibilidad regional frente a determinados xenobióticos.

La contaminación ambiental y determinadas exposiciones químicas presentes en el entorno doméstico constituyen componentes relevantes del exposoma humano. En este grupo pueden incluirse contaminantes atmosféricos, compuestos orgánicos volátiles, sustancias liberadas durante procesos de combustión, productos de limpieza y otros agentes

químicos presentes en espacios interiores. Sin embargo, se trata de un conjunto muy heterogéneo de sustancias cuyas propiedades toxicocinéticas y efectos biológicos difieren considerablemente, por lo que su presencia en el ambiente no implica necesariamente una exposición suficiente para producir lesión hepática.

Las vías de ingreso al organismo dependen de la naturaleza del contaminante y de las circunstancias de exposición. La inhalación adquiere especial importancia para partículas atmosféricas, gases y compuestos orgánicos volátiles, mientras que la vía dérmica puede contribuir en determinados productos químicos y situaciones de contacto. La ingestión también constituye una ruta relevante para diversos contaminantes ambientales. Una vez absorbidos, algunos compuestos o sus metabolitos pueden alcanzar el hígado a través de la circulación y ser sometidos a procesos de biotransformación.

La biotransformación hepática comprende diferentes reacciones destinadas principalmente a modificar las propiedades químicas de los xenobióticos y facilitar su eliminación. En muchos casos, estos procesos favorecen la detoxificación y excreción; sin embargo, determinadas reacciones pueden generar intermediarios químicamente reactivos. La relevancia de esta bioactivación depende del compuesto, de las enzimas involucradas, de la dosis interna alcanzada y de la capacidad de los sistemas celulares para neutralizar y eliminar los productos formados. Por ello, no debe considerarse la generación de metabolitos tóxicos como una consecuencia general del metabolismo hepático de los contaminantes ambientales.

Entre los mecanismos investigados para determinados contaminantes se encuentran las alteraciones del equilibrio redox. Algunas exposiciones pueden incrementar la generación de especies reactivas

o modificar los sistemas antioxidantes celulares y, cuando estas modificaciones superan la capacidad de adaptación, favorecer condiciones de estrés oxidativo. En este contexto pueden producirse cambios oxidativos en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La peroxidación lipídica constituye uno de estos procesos y, cuando alcanza suficiente magnitud, puede modificar propiedades de las membranas y afectar diferentes funciones celulares.

Los contaminantes ambientales también pueden interactuar con mecanismos de señalización relacionados con el metabolismo, la respuesta al estrés y la regulación inmunitaria. Entre las vías estudiadas se encuentra NF-αB, cuya actividad participa en la regulación de numerosos genes involucrados en las respuestas inflamatorias. No obstante, la activación de esta vía depende del agente y del contexto biológico y no permite afirmar que cualquier exposición a contaminantes atmosféricos o productos domésticos establezca necesariamente un estado persistente de inflamación hepática de bajo grado.

La interpretación de estas exposiciones adquiere especial importancia dentro del concepto de exposoma, debido a que las personas pueden estar expuestas simultánea o sucesivamente a múltiples factores ambientales, nutricionales y conductuales. La coexistencia de contaminantes ambientales con factores como exceso energético, consumo de alcohol o alteraciones metabólicas puede modificar la respuesta biológica. Sin embargo, la presencia simultánea de diferentes exposiciones no demuestra por sí misma efectos aditivos o sinérgicos, que deben establecerse específicamente para cada combinación y nivel de exposición.

Como se representa en la Figura 2.45, determinados contaminantes pueden ingresar al organismo mediante diferentes vías, alcanzar el hígado y

experimentar procesos de biotransformación. Dependiendo de sus propiedades y de la magnitud de la exposición, algunos pueden interactuar con mecanismos relacionados con el equilibrio redox, la función celular y las respuestas inmunoinflamatorias. La repercusión final dependerá tanto de las características del agente como de la capacidad metabólica y adaptativa del organismo.

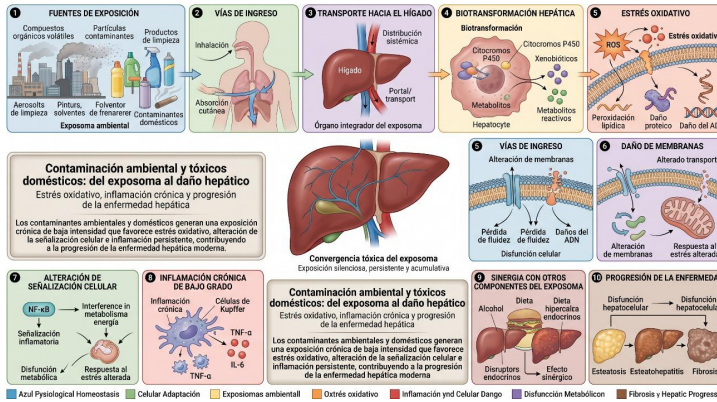


Figura 2.45. Vías de exposición a contaminantes ambientales y domésticos y sus posibles efectos hepáticos.

La contaminación ambiental y las exposiciones químicas domésticas deben considerarse, por tanto, dentro de un marco de riesgo dependiente del agente, la dosis, la vía y duración de la exposición y la susceptibilidad individual. La evidencia disponible permite plantear mecanismos mediante los cuales determinados contaminantes pueden contribuir al estrés hepatocelular, especialmente cuando coinciden con otros factores de riesgo. No obstante, no resulta adecuado establecer una secuencia general en la que exposiciones ambientales de baja intensidad conduzcan necesariamente desde alteraciones metabólicas iniciales hasta MASH, fibrosis o enfermedad hepática avanzada.

Los contaminantes ambientales y determinadas sustancias presentes en el entorno doméstico forman parte del exposoma y pueden contribuir a

modificar la respuesta hepática cuando la exposición alcanza una magnitud biológicamente relevante. Sin embargo, no deben considerarse de manera general agentes silenciosos, persistentes o acumulativos, ya que estas características dependen de las propiedades de cada compuesto, su toxicocinética y el patrón de exposición. Algunos agentes pueden interactuar con mecanismos relacionados con el equilibrio redox, la función mitocondrial, la señalización celular y las respuestas inmunitarias, mientras que otros son metabolizados y eliminados sin producir alteraciones hepáticas detectables.

Esta perspectiva amplía el análisis de la salud hepática más allá de la alimentación y los hábitos de vida e incorpora el entorno químico como uno de los componentes que pueden modificar el riesgo individual. Su relevancia debe interpretarse considerando conjuntamente la naturaleza del agente, la dosis interna, la duración de la exposición, las condiciones metabólicas y la susceptibilidad del organismo, evitando atribuir a la exposición ambiental un papel determinante independiente de estos factores.

La diversidad de exposiciones dietarias, ambientales y químicas que integran el exposoma puede interactuar con un conjunto de procesos celulares parcialmente compartidos. Aunque cada agente posee mecanismos específicos, determinadas exposiciones pueden modificar el equilibrio redox, la función mitocondrial, las respuestas inmunoinflamatorias, la regulación epigenética y los sistemas de biotransformación. Estos procesos no constituyen una secuencia única de lesión, sino una red dinámica cuya participación relativa depende de las características del estímulo y del estado fisiológico del hígado.

Uno de estos nodos corresponde al equilibrio entre la generación y neutralización de especies reactivas

de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS). Estas moléculas desempeñan funciones fisiológicas de señalización y no deben considerarse mediadores universales de daño. Sin embargo, cuando su producción aumenta de manera persistente y supera la capacidad antioxidante y reparadora, pueden producirse modificaciones oxidativas de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La peroxidación de lípidos puede generar productos secundarios reactivos, incluidos determinados aldehídos, capaces de modificar proteínas y otras estructuras celulares.

El estado redox mantiene, además, una estrecha interacción con las vías de señalización inmunitaria. NF-κB constituye uno de los sistemas reguladores que pueden responder a diferentes estímulos metabólicos, oxidativos e inmunológicos y controlar la expresión de genes relacionados con la inflamación. Citocinas como TNF-α, IL-6 e IL-1β pueden participar en estas respuestas, pero su activación no implica necesariamente el establecimiento de inflamación hepática crónica. La duración, intensidad y resolución del estímulo determinan en gran medida las consecuencias biológicas de esta señalización.

El inflamasoma NLRP3 representa otro mecanismo mediante el cual determinadas señales de estrés y daño pueden conectarse con la inmunidad innata. Su activación es un proceso regulado que generalmente requiere señales de primado y activación y puede estar influido por alteraciones mitocondriales, cambios iónicos y diferentes señales asociadas con daño celular. Una vez activado, favorece la actividad de caspasa-1 y el procesamiento de las formas precursoras de IL-1β e IL-18. No obstante, NLRP3 constituye una de varias vías posibles de respuesta y no debe considerarse un mecanismo inevitable o común a todos los componentes del exposoma.

La regulación epigenética añade otro nivel de complejidad. La metilación del ADN, las modificaciones de histonas, la organización de la cromatina y los ARN no codificantes pueden responder a cambios nutricionales, metabólicos y ambientales y modificar patrones de expresión génica. Algunas de estas modificaciones pueden persistir durante periodos variables, mientras que otras son dinámicas y reversibles. Por ello, no resulta adecuado afirmar que las exposiciones ambientales generen necesariamente una programación metabólica permanente ni que las modificaciones epigenéticas expliquen por sí solas la persistencia o dificultad de reversión de la enfermedad hepática.

La función mitocondrial constituye igualmente un punto de interacción entre diferentes estímulos. Las mitocondrias participan en la oxidación de nutrientes, la generación de ATP, el equilibrio redox y diversas vías de señalización. Dependiendo del contexto, pueden desarrollar respuestas adaptativas frente al aumento de la demanda metabólica. Cuando el estrés es intenso o persistente, estas adaptaciones pueden resultar insuficientes y aparecer alteraciones de la respiración, del potencial de membrana y de otros procesos mitocondriales. Por tanto, la disfunción mitocondrial no debe equipararse automáticamente con una disminución generalizada de ATP, sino entenderse como un espectro de alteraciones funcionales dependientes de la magnitud y duración de la lesión.

Los sistemas de detoxificación y defensa antioxidante interactúan estrechamente con estos procesos. El glutatión constituye un ejemplo particularmente importante, debido a su participación tanto en la neutralización de determinados metabolitos reactivos como en el mantenimiento de la homeostasis redox. Sin embargo, su agotamiento no representa una característica común de todas las exposiciones

ambientales. Como demuestra de manera especialmente clara el modelo de hepatotoxicidad por paracetamol, la relevancia de este sistema depende de la naturaleza del xenobiótico, de su bioactivación metabólica y de la cantidad de metabolitos reactivos generados.

La coexistencia de diferentes exposiciones también puede modificar la respuesta hepática, pero no debe asumirse automáticamente que sus efectos sean aditivos o sinérgicos. Factores nutricionales, consumo de alcohol, alteraciones metabólicas y determinados contaminantes pueden compartir o modificar algunas vías celulares, aunque la naturaleza de sus interacciones debe establecerse específicamente. En personas con susceptibilidad metabólica, esta coexistencia podría modificar la capacidad de adaptación del hígado y contribuir a condiciones favorables para la lesión, pero no determina necesariamente una respuesta desproporcionada ante exposiciones posteriores.

En el contexto de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), estos mecanismos pueden interactuar con la resistencia a la insulina, la alteración del metabolismo lipídico, el estrés celular y las respuestas inmunitarias. En determinados pacientes, la persistencia de estas alteraciones puede asociarse con el desarrollo de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y posteriormente con respuestas fibrogénicas. No obstante, estas trayectorias son heterogéneas: la enfermedad puede progresar, permanecer estable o experimentar regresión, y la participación relativa de los componentes ambientales del exposoma puede variar considerablemente entre individuos.

Como se representa en la Figura 2.46, el exposoma puede interactuar con diferentes nodos de la fisiología hepatocelular, entre ellos el equilibrio redox, la función mitocondrial, la señalización

inmunoinflamatoria, la regulación epigenética y los sistemas de biotransformación y defensa celular. Las conexiones entre estos mecanismos permiten comprender cómo exposiciones de distinta naturaleza pueden compartir determinadas dianas biológicas sin asumir que todas produzcan el mismo tipo o grado de lesión.

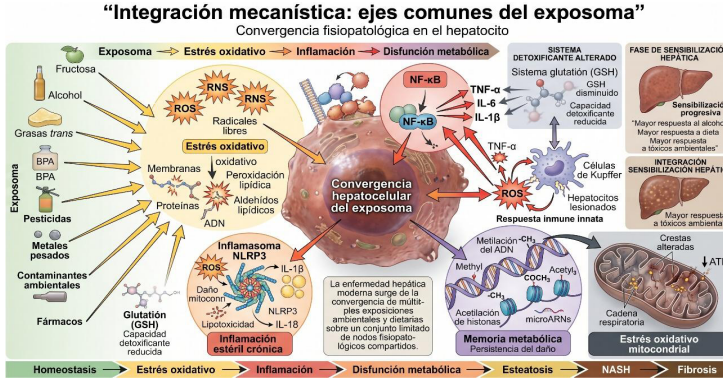


Figura 2.46. Integración de los principales mecanismos hepatocelulares asociados con el exposoma.

Este modelo integrador permite interpretar la enfermedad hepática como el resultado potencial de interacciones entre múltiples exposiciones y la susceptibilidad biológica del individuo, en lugar de atribuirla a un único agente. La importancia del exposoma reside precisamente en considerar la historia y coexistencia de factores dietarios, ambientales, farmacológicos y conductuales y su interacción con los mecanismos de adaptación y lesión del hígado. Esta perspectiva permite comprender la complejidad de la respuesta hepatocelular sin asumir que la exposición a un determinado componente conduzca inevitablemente a inflamación, fibrosis o enfermedad hepática avanzada.

Este modelo integrador permite comprender la enfermedad hepática como el resultado potencial de interacciones entre múltiples factores y mecanismos de susceptibilidad, más que como la consecuencia

de una única exposición. Los componentes dietarios, ambientales, farmacológicos y conductuales pueden interactuar con diferentes procesos hepatocelulares y compartir determinadas vías de respuesta, aunque la importancia relativa de cada mecanismo depende de la naturaleza, intensidad y duración del estímulo y de las características biológicas del individuo.

La expresión histopatológica de estas interacciones tampoco corresponde a un patrón único atribuible al exposoma. Diferentes agentes y condiciones metabólicas pueden producir cambios morfológicos parcialmente coincidentes, mientras que otros generan lesiones específicas relacionadas con su mecanismo de acción. Por ello, los hallazgos histológicos deben interpretarse como manifestaciones de procesos celulares y tisulares determinados y no como una firma morfológica universal de exposición ambiental, dietaria o química.

La acumulación de lípidos constituye una de las alteraciones que puede aparecer en determinados contextos metabólicos y tóxicos. La esteatosis macrovesicular se caracteriza por grandes gotas lipídicas que pueden desplazar el núcleo del hepatocito, mientras que la esteatosis microvesicular presenta numerosas pequeñas gotas citoplasmáticas. Aunque esta última puede relacionarse con alteraciones importantes de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, la distinción entre ambos patrones no debe reducirse a lipogénesis aumentada frente a disfunción mitocondrial, ya que diferentes mecanismos metabólicos pueden contribuir a su desarrollo.

La inflamación lobulillar representa otro posible hallazgo cuando existe una respuesta inmunitaria frente a lesión o estrés hepatocelular. En este proceso pueden participar células de Kupffer, monocitos, neutrófilos y otras poblaciones inmunitarias, junto

con múltiples redes de señalización. Vías como NF-αB y, en determinados contextos, el inflamasoma NLRP3 pueden intervenir en estas respuestas, pero su participación no puede deducirse exclusivamente a partir de la presencia histológica de infiltrados inflamatorios.

La muerte hepatocelular también puede adoptar diferentes características según el agente causal. Determinados xenobióticos pueden producir necrosis con distribuciones anatómicas particulares, como ocurre de manera característica con la lesión centrolobulillar asociada con una sobredosis de paracetamol. En otros contextos pueden observarse patrones distintos de lesión. La liberación de DAMPs por células dañadas o necróticas puede activar mecanismos de inmunidad innata, estableciendo una conexión entre muerte celular, inflamación y reparación tisular.

Cuando la lesión y las respuestas inflamatorias persisten, pueden activarse mecanismos fibrogénicos caracterizados por cambios fenotípicos de las células estrelladas hepáticas y aumento del depósito de matriz extracelular. La distribución de la fibrosis depende de la etiología y del patrón de lesión. La fibrosis perisinusoidal constituye un patrón relevante en determinadas enfermedades metabólicas, pero no representa la respuesta característica frente a todos los componentes del exposoma. Otros agentes pueden producir distribuciones diferentes de fibrosis.

La persistencia de la fibrogénesis puede modificar progresivamente la arquitectura hepática y, en determinados pacientes, favorecer el desarrollo de fibrosis avanzada. Si la lesión continúa, algunas enfermedades pueden evolucionar hacia cirrosis, caracterizada por una reorganización profunda de la arquitectura hepática con fibrosis avanzada y formación de nódulos regenerativos. Esta

evolución no es inevitable, ya que la fibrosis puede estabilizarse o experimentar regresión cuando se controla suficientemente el estímulo causal, especialmente antes de que se establezca una remodelación arquitectural avanzada.

Las modificaciones macroscópicas también dependen de la etiología y del estadio de la enfermedad. La hepatomegalia puede aparecer en determinadas condiciones asociadas con esteatosis, inflamación o congestión, pero no constituye una manifestación general de exposición al exposoma. De igual manera, los cambios de consistencia y la transformación nodular corresponden a procesos estructurales avanzados y no deben presentarse como una continuación necesaria de las alteraciones metabólicas o tóxicas iniciales.

La relación con el carcinoma hepatocelular requiere todavía mayor cautela. La inflamación crónica, la fibrosis avanzada y la cirrosis pueden formar parte de contextos que incrementan el riesgo de carcinogénesis hepática, pero no puede establecerse una secuencia general en la que las exposiciones que integran el exposoma conduzcan necesariamente a carcinoma hepatocelular. El riesgo neoplásico depende de la etiología, la duración de la enfermedad, el grado de fibrosis y numerosos factores metabólicos, ambientales y genéticos.

Como se representa en la Figura 2.47, las distintas exposiciones pueden interactuar con mecanismos metabólicos, oxidativos, mitocondriales e inmunitarios y generar expresiones histopatológicas diferentes. La acumulación lipídica, la inflamación, la muerte hepatocelular y la fibrosis representan posibles manifestaciones de estos procesos, pero no constituyen etapas obligatorias de una misma secuencia ni aparecen necesariamente en todos los individuos expuestos.

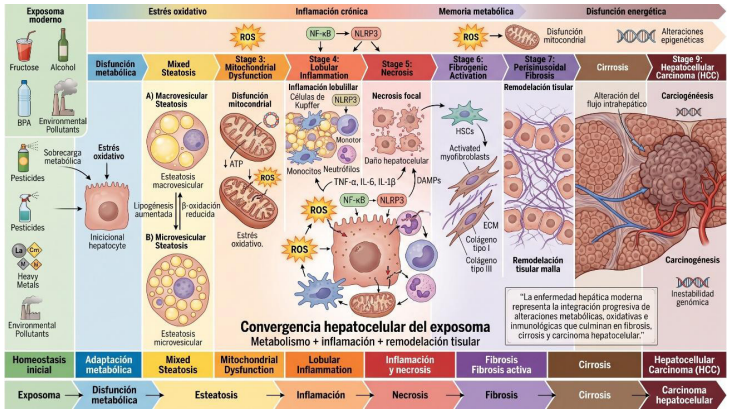


Figura 2.47. Integración de mecanismos hepatocelulares y posibles manifestaciones histopatológicas asociadas con el exposoma.

El correlato histopatológico debe interpretarse, por tanto, como un espectro heterogéneo de respuestas determinadas por la interacción entre exposición, mecanismo de lesión y susceptibilidad individual. Esta perspectiva permite integrar los componentes del exposoma con la anatomía patológica hepática sin atribuirles una secuencia morfológica universal. Algunas lesiones pueden permanecer estables o revertir cuando disminuye el estímulo causal, mientras que otras, bajo condiciones persistentes y en individuos susceptibles, pueden progresar hacia remodelación tisular y fibrosis avanzada.

2.7. Hábitos de riesgo y convergencia fisiopatológica del daño hepático

En el marco contemporáneo del exposoma, la salud hepática no depende exclusivamente de exposiciones químicas o dietarias, sino también de patrones conductuales capaces de modificar el metabolismo y la homeostasis energética. La inactividad física, la restricción o alteración persistente del sueño, la disrupción de los ritmos circadianos y determinados patrones alimentarios pueden interactuar con factores metabólicos y contribuir a condiciones que favorecen la acumulación de grasa hepática

y la resistencia a la insulina. Más que constituir un "fenotipo conductual hepatotóxico", estos factores pueden entenderse como componentes de un perfil conductual de riesgo metabólico cuya relevancia depende de su intensidad, duración y coexistencia con otras condiciones individuales.

Estos comportamientos no actúan necesariamente mediante mecanismos independientes. La actividad física, el sueño, los horarios de alimentación y la regulación circadiana mantienen relaciones bidireccionales con el metabolismo energético. Sin embargo, la coexistencia de varios factores de riesgo no permite asumir automáticamente efectos sinérgicos. Su repercusión sobre el hígado depende de la interacción entre balance energético, sensibilidad a la insulina, composición corporal, distribución del tejido adiposo y capacidad de adaptación metabólica.

La inactividad física constituye uno de los componentes relevantes de este perfil. El músculo esquelético desempeña un papel importante en la utilización de glucosa y ácidos grasos, mientras que el ejercicio induce adaptaciones metabólicas que trascienden el propio tejido muscular. La disminución sostenida de la actividad física puede reducir el gasto energético y contribuir, especialmente cuando se acompaña de exceso energético, al desarrollo de alteraciones metabólicas relacionadas con resistencia a la insulina y acumulación ectópica de lípidos. Por el contrario, la actividad física regular favorece adaptaciones sistémicas que mejoran el manejo de los sustratos energéticos (Hawley et al., 2014; Thyfault & Bergouignan, 2020).

La resistencia a la insulina representa un mecanismo especialmente importante para comprender la relación entre estos factores y la acumulación de grasa hepática. Cuando disminuye la capacidad de la insulina para suprimir adecuadamente la

lipólisis en el tejido adiposo, puede aumentar el flujo de ácidos grasos no esterificados hacia el hígado. Simultáneamente, las alteraciones de la señalización insulínica y el exceso energético pueden modificar la síntesis y utilización de lípidos hepáticos. Estos procesos favorecen un desequilibrio entre entrada, síntesis, oxidación y exportación de lípidos, aunque su expresión varía entre individuos y a lo largo de la evolución metabólica.

El estrés psicológico persistente también puede interactuar con la regulación metabólica mediante mecanismos neuroendocrinos, incluido el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso autónomo. Los glucocorticoides participan fisiológicamente en la regulación de la disponibilidad de sustratos energéticos y, bajo determinadas condiciones, una alteración prolongada de estos sistemas puede asociarse con cambios en la glucemia, el tejido adiposo y el metabolismo energético. No obstante, resulta excesivo establecer una secuencia directa en la que estrés crónico, aumento sostenido de cortisol, lipólisis y esteatosis hepática ocurran necesariamente en todos los individuos.

El sueño constituye otro componente estrechamente relacionado con la homeostasis metabólica. La restricción del sueño puede modificar el gasto energético, la regulación de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y diferentes señales neuroendocrinas. Además, las respuestas metabólicas dependen de la duración y características de la alteración del sueño y del contexto nutricional y circadiano en el que se produce (Broussard & Brady, 2010; Depner et al., 2014). Por ello, es más preciso considerar la privación del sueño como un modulador de la regulación metabólica que afirmar que disminuye directamente los mecanismos de reparación celular o el control antioxidante hepático.

La organización circadiana añade una dimensión temporal a estos procesos. El hígado posee un reloj periférico que coordina temporalmente múltiples vías relacionadas con el metabolismo de glucosa y lípidos, la utilización de nutrientes y otras funciones celulares. Este sistema mantiene comunicación con el reloj central y responde también a señales como los horarios de alimentación. La desalineación entre los ciclos de sueño, actividad, alimentación y las señales circadianas puede modificar la organización temporal del metabolismo y contribuir a alteraciones metabólicas cuando se mantiene de forma persistente (Eckel-Mahan & Sassone-Corsi, 2013; Panda, 2016; Tahara & Shibata, 2016).

Los componentes moleculares del reloj circadiano, entre ellos CLOCK y BMAL1, participan en circuitos de regulación transcripcional que generan oscilaciones de numerosos genes metabólicos. Sin embargo, la disrupción circadiana no debe describirse simplemente como una alteración de CLOCK y BMAL1 que conduce directamente a lipogénesis, resistencia a la insulina y estrés oxidativo. El sistema circadiano comprende múltiples bucles reguladores y su repercusión metabólica depende de la interacción entre señales centrales, relojes periféricos, disponibilidad de nutrientes y horarios de alimentación (Eckel-Mahan & Sassone-Corsi, 2013; Panda, 2016).

Los patrones alimentarios también interactúan con esta organización temporal y metabólica. La repercusión de los alimentos ultraprocesados no puede atribuirse a una propiedad hepatotóxica uniforme de esta categoría, ya que su composición nutricional es heterogénea. En términos fisiopatológicos, resultan particularmente relevantes el exceso energético sostenido y determinados perfiles de carbohidratos, grasas y

otros componentes dietarios que pueden favorecer alteraciones metabólicas cuando forman parte de patrones alimentarios persistentes.

La coexistencia de inactividad física, alteraciones del sueño, desorganización circadiana y patrones dietarios desfavorables puede crear condiciones que dificulten el mantenimiento de la homeostasis metabólica. No obstante, este escenario no debe denominarse “colapso metabólico hepático”, ya que el hígado conserva una considerable capacidad adaptativa y las respuestas pueden modificarse con cambios conductuales y metabólicos. La acumulación de grasa hepática tampoco progresa inevitablemente hacia formas inflamatorias o fibróticas.

En el contexto de MASLD, estos factores pueden contribuir a un entorno metabólico caracterizado por resistencia a la insulina, alteraciones del manejo de lípidos y cambios en la utilización de sustratos. En algunos individuos, la persistencia de múltiples factores de riesgo puede asociarse con mayor probabilidad de progresión hacia MASH y fibrosis, mientras que en otros la enfermedad puede permanecer estable o experimentar regresión. La trayectoria depende de la interacción entre factores metabólicos, genéticos, ambientales y conductuales y no de una secuencia obligatoria de acontecimientos.

Como se representa en la Figura 2.48, la actividad física, el sueño, la organización circadiana y los patrones alimentarios interactúan con diferentes componentes de la regulación metabólica. Sus efectos pueden converger sobre la sensibilidad a la insulina, el balance energético y el metabolismo de los lípidos, modificando el contexto fisiológico en el que se desarrolla la enfermedad hepática metabólica.

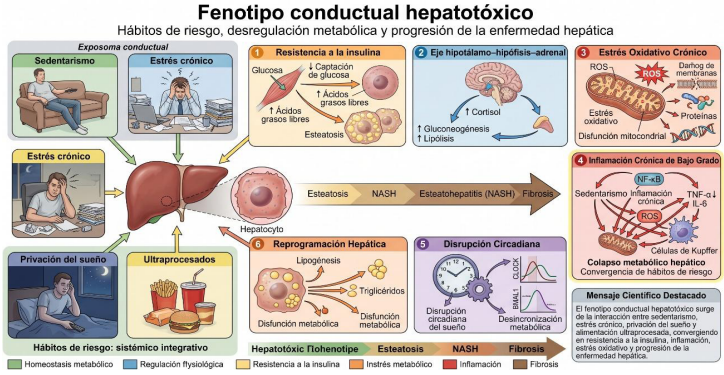


Figura 2.48. Patrones conductuales y circadianos asociados con el riesgo metabólico hepático.

La incorporación de estos factores al modelo del exposoma permite considerar la dimensión conductual y temporal de la salud hepática sin atribuir a cada hábito un efecto hepatotóxico directo. La relevancia de estos patrones reside en su capacidad para modificar de manera sostenida el entorno metabólico y, potencialmente, interactuar con otros factores de riesgo. Esta perspectiva también resulta importante porque una parte de estos componentes es modificable, lo que introduce oportunidades de prevención y reducción del riesgo metabólico hepático.

El sedentarismo y la inactividad física constituyen factores conductuales relevantes para el desarrollo de alteraciones metabólicas asociadas con la acumulación de grasa hepática. Su importancia no deriva de un supuesto estado de “inercia metabólica”, sino de los cambios que una reducción sostenida de la actividad física puede producir sobre el gasto energético, la utilización periférica de sustratos, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los lípidos. Estos efectos adquieren especial relevancia cuando coinciden con exceso energético, adiposidad visceral u otros factores de riesgo metabólico.

El músculo esquelético desempeña un papel fundamental en la utilización de glucosa y ácidos grasos y responde al ejercicio mediante numerosas adaptaciones metabólicas. La actividad física incrementa la demanda energética y favorece mecanismos relacionados con la captación y utilización de sustratos, mientras que su reducción prolongada disminuye estos estímulos adaptativos. Sin embargo, el sedentarismo no genera necesariamente un excedente permanente de ácidos grasos circulantes ni implica por sí solo una reducción uniforme de la oxidación lipídica en todos los tejidos. Sus consecuencias dependen también del balance energético y de la función del tejido adiposo (Hawley et al., 2014; Thyfault & Bergouignan, 2020).

La resistencia a la insulina constituye uno de los principales mecanismos que pueden conectar la inactividad física con alteraciones del metabolismo hepático. Cuando disminuye la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, puede reducirse su capacidad para controlar adecuadamente la lipólisis del tejido adiposo. Como consecuencia, aumenta la disponibilidad de ácidos grasos no esterificados que pueden alcanzar el hígado. Este flujo constituye una de las fuentes de lípidos hepáticos y puede contribuir a la esteatosis cuando supera, junto con otras fuentes, la capacidad de oxidación y exportación del órgano.

La acumulación de triglicéridos hepáticos depende del equilibrio entre diferentes procesos: captación de ácidos grasos procedentes de la circulación, lipogénesis de novo, oxidación de ácidos grasos y exportación de triglicéridos mediante lipoproteínas. La inactividad física puede modificar indirectamente este equilibrio mediante sus efectos sobre el balance energético y la sensibilidad a la insulina. Por ello, resulta más preciso interpretar la acumulación

lipídica como el resultado de cambios coordinados en diferentes vías metabólicas que atribuirla exclusivamente a una disminución de la β-oxidación.

La AMPK constituye un importante sensor del estado energético celular y participa en las adaptaciones metabólicas inducidas por el ejercicio. Su activación puede favorecer procesos catabólicos destinados a generar ATP y modular diferentes vías relacionadas con el metabolismo de glucosa y lípidos. No obstante, no debe afirmarse que el sedentarismo produzca de manera uniforme una inhibición hepática de AMPK que determine directamente la aparición de esteatosis. La actividad de esta vía depende del estado energético celular, de señales hormonales y nutricionales y de múltiples mecanismos reguladores.

PGC-1α también participa en la regulación de la función y biogénesis mitocondrial y forma parte de las adaptaciones inducidas por el ejercicio, especialmente estudiadas en músculo esquelético. La actividad física regular puede favorecer adaptaciones mitocondriales que incrementan la capacidad para utilizar sustratos energéticos. Sin embargo, resulta excesivo trasladar directamente estas respuestas al hepatocito y afirmar que el sedentarismo provoca una disminución de PGC-1α seguida de pérdida generalizada de mitocondrias y deterioro energético hepático.

De manera similar, SREBP-1c participa en la regulación transcripcional de genes lipogénicos y mantiene una estrecha relación con señales nutricionales y hormonales, incluida la insulina. La lipogénesis de novo puede aumentar en determinados estados de resistencia a la insulina y exceso de carbohidratos o energía, pero no debe considerarse una consecuencia directa y universal del sedentarismo. La interacción entre señales

hormonales, disponibilidad de nutrientes y estado energético determina la actividad de estas vías.

La acumulación de triglicéridos tampoco equivale por sí misma a lipotoxicidad. El almacenamiento de ácidos grasos en triglicéridos puede representar inicialmente una estrategia relativamente protectora frente al exceso de especies lipídicas más reactivas. El riesgo de lesión aumenta cuando determinadas alteraciones metabólicas favorecen la presencia de intermediarios lipídicos bioactivos, estrés celular, disfunción mitocondrial y respuestas inflamatorias. Por ello, la cantidad de grasa hepática y la naturaleza de las especies lipídicas deben considerarse dimensiones relacionadas pero diferentes de la enfermedad.

Como se representa en la Figura 2.49, la reducción sostenida de la actividad física puede interactuar con el balance energético, la utilización periférica de sustratos y la sensibilidad a la insulina y modificar el flujo de lípidos hacia el hígado. Estos cambios pueden alterar el equilibrio entre captación, síntesis, oxidación y exportación de ácidos grasos y favorecer la acumulación de triglicéridos hepáticos en individuos susceptibles.

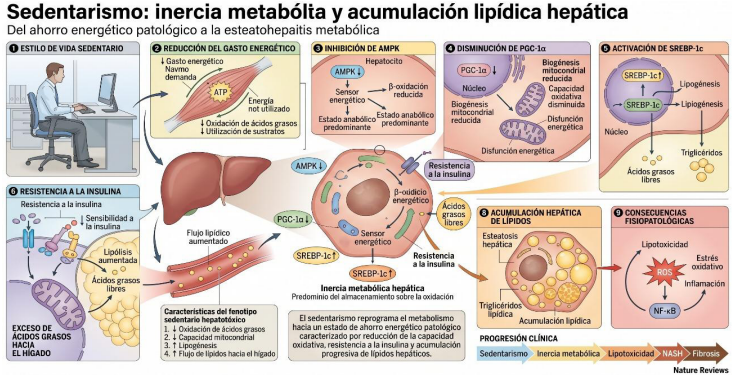


Figura 2.49. Sedentarismo, resistencia a la insulina y acumulación lipídica hepática.

El sedentarismo debe entenderse, por tanto, como un factor modificable que puede contribuir al contexto metabólico favorable para el desarrollo de MASLD, especialmente cuando coexiste con exceso energético, adiposidad y resistencia a la insulina. No constituye por sí mismo un mecanismo de "ahorro energético patológico" ni determina una progresión inevitable hacia MASH o fibrosis. La actividad física regular, por el contrario, induce adaptaciones metabólicas sistémicas que favorecen una utilización más eficiente de los sustratos y representan un componente importante en la prevención y el manejo de las alteraciones metabólicas asociadas con la enfermedad hepática.

El sedentarismo debe entenderse como un factor modificable capaz de influir en el entorno metabólico asociado con la salud hepática. La reducción sostenida de la actividad física puede interactuar con el balance energético, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de los lípidos y favorecer, especialmente cuando coexiste con exceso energético y adiposidad visceral, condiciones relacionadas con la acumulación de grasa hepática. Su importancia dentro del exposoma reside en su interacción con otros componentes conductuales y metabólicos, más que en la generación de un supuesto estado de ahorro energético patológico o colapso metabólico.

El estrés crónico constituye otro componente conductual capaz de interactuar con la regulación metabólica mediante mecanismos neuroendocrinos, autonómicos e inmunitarios. Una de las principales vías involucradas es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), responsable de coordinar parte de la respuesta fisiológica frente a situaciones de estrés mediante la liberación de glucocorticoides. Esta respuesta posee inicialmente una función adaptativa, ya que contribuye a movilizar sustratos

energéticos y mantener la disponibilidad de glucosa frente a un incremento de las demandas fisiológicas.

Cuando el estrés se mantiene durante periodos prolongados, la regulación del eje HHA puede modificarse. Sin embargo, esta situación no debe describirse simplemente como una liberación elevada y persistente de cortisol, debido a que la respuesta neuroendocrina al estrés crónico es heterogénea y puede variar según la naturaleza y duración del estímulo, los ritmos circadianos y las características individuales. La exposición prolongada o alterada a glucocorticoides puede influir sobre el metabolismo de glucosa y lípidos y sobre la sensibilidad a la insulina, estableciendo una posible conexión entre la regulación neuroendocrina y el riesgo metabólico.

En el hígado, los glucocorticoides participan fisiológicamente en la regulación de la producción de glucosa y pueden favorecer la expresión de componentes relacionados con la gluconeogénesis. Cuando estas señales coinciden con resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas, pueden contribuir a una producción hepática de glucosa inadecuadamente elevada. No obstante, el estrés psicológico por sí solo no determina necesariamente hiperglucemia persistente ni resistencia a la insulina, ya que estos fenómenos dependen de la interacción con múltiples factores metabólicos y conductuales.

Los glucocorticoides también mantienen una relación compleja con el metabolismo del tejido adiposo. Sus efectos sobre la lipólisis, el almacenamiento de grasa y la distribución del tejido adiposo dependen del contexto hormonal, de la duración de la exposición y de la sensibilidad específica de los tejidos. En determinados estados de alteración metabólica, el aumento de la adiposidad visceral y una regulación deficiente de la lipólisis pueden incrementar la disponibilidad de ácidos grasos no esterificados hacia la circulación y contribuir al flujo de sustratos

lipídicos que alcanza el hígado. Este mecanismo puede participar en la acumulación de triglicéridos hepáticos cuando coincide con otros desequilibrios entre captación, síntesis, oxidación y exportación de lípidos.

La relación entre estrés crónico e inflamación también requiere una interpretación dinámica. Los glucocorticoides poseen importantes propiedades inmunorreguladoras y antiinflamatorias, por lo que no resulta correcto afirmar que una exposición prolongada al cortisol active directamente NF-αB y produzca de manera general un estado proinflamatorio. En determinadas condiciones de estrés persistente pueden aparecer modificaciones de la sensibilidad a los glucocorticoides y alteraciones en la regulación de las respuestas inmunitarias, capaces de interactuar con procesos inflamatorios sistémicos preexistentes.

En el hígado, las células de Kupffer participan en la vigilancia inmunitaria y responden a numerosas señales metabólicas, microbianas y derivadas de daño celular. Aunque el estado neuroendocrino e inflamatorio sistémico puede influir indirectamente sobre el microambiente hepático, no debe establecerse una secuencia directa mediante la cual el estrés psicológico active estas células y produzca lesión hepatocelular. La respuesta depende de la presencia simultánea de señales metabólicas, inmunitarias y tisulares y de las condiciones existentes en el propio hígado.

El estrés crónico también puede relacionarse con la salud hepática mediante vías indirectas. Las alteraciones del sueño, los cambios en la actividad física, la modificación de los horarios y patrones alimentarios y otras respuestas conductuales asociadas con situaciones prolongadas de estrés pueden influir sobre el balance energético y la

regulación metabólica. Esta interacción resulta particularmente relevante desde la perspectiva del exposoma, porque las exposiciones psicosociales y conductuales pueden coexistir y modificar recíprocamente sus efectos fisiológicos.

En el contexto de MASLD, estas interacciones pueden contribuir a un entorno caracterizado por resistencia a la insulina, adiposidad visceral y alteraciones del metabolismo de glucosa y lípidos. Sin embargo, el estrés crónico no debe considerarse un factor que impulse directamente la transición de esteatosis hacia MASH y posteriormente fibrosis. La progresión de la enfermedad es heterogénea y depende de la interacción entre factores metabólicos, genéticos, ambientales y conductuales.

Como se representa en la Figura 2.50, el estrés crónico puede interactuar con el metabolismo hepático mediante la regulación del eje HHA y sus relaciones con el metabolismo de glucosa y lípidos, la sensibilidad a la insulina y otros componentes conductuales. Estas conexiones permiten incorporar la dimensión psicosocial al modelo del exposoma sin atribuir al estrés un efecto hepatotóxico directo ni una trayectoria inevitable hacia enfermedad hepática avanzada.

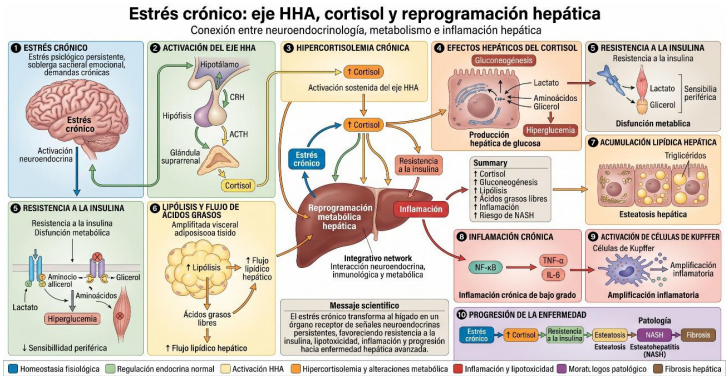


Figura 2.50. Estrés crónico, eje HHA y regulación metabólica hepática.

La incorporación del estrés crónico al estudio del exposoma permite comprender que las condiciones psicosociales pueden influir sobre sistemas neuroendocrinos y conductuales relacionados con la homeostasis metabólica. Su importancia para la salud hepática reside fundamentalmente en su capacidad potencial para interactuar con otros factores de riesgo, como la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la inactividad física, las alteraciones del sueño y los patrones alimentarios. De esta manera, el eje HHA representa una vía de comunicación entre el entorno psicosocial y el metabolismo, pero no debe interpretarse como un mecanismo aislado o determinante de lesión hepática.

El eje HHA y la señalización mediada por glucocorticoides permiten incorporar el estrés crónico como uno de los factores conductuales y psicosociales capaces de modificar el entorno metabólico. Su influencia sobre el hígado debe entenderse principalmente a través de su interacción con la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de glucosa y lípidos, la adiposidad y otros comportamientos relacionados con la salud, sin atribuirle un efecto hepatotóxico directo ni una capacidad independiente para acelerar la progresión hacia enfermedad hepática avanzada.

La duración y calidad del sueño constituyen otros componentes conductuales estrechamente relacionados con la regulación metabólica. La restricción persistente del sueño y la alteración de su organización temporal pueden modificar la sensibilidad a la insulina, el metabolismo energético y diferentes señales neuroendocrinas. Aunque estos cambios pueden repercutir sobre procesos relacionados con la salud hepática, resulta necesario distinguir la privación del sueño de la desalineación circadiana, ya que pueden coexistir,

pero representan fenómenos fisiológicos diferentes (Depner et al., 2014).

El hígado posee un reloj circadiano periférico que contribuye a organizar temporalmente numerosas funciones metabólicas. Este sistema se encuentra coordinado con el reloj central localizado en el núcleo supraquiasmático y responde también a señales periféricas, entre ellas los ciclos de alimentación y ayuno. Componentes moleculares como CLOCK y BMAL1 participan en circuitos transcripcionales que generan oscilaciones de numerosos genes relacionados con el metabolismo y permiten ajustar determinadas funciones hepáticas a las variaciones temporales en la disponibilidad y utilización de nutrientes (Eckel-Mahan & Sassone-Corsi, 2013; Panda, 2016).

Esta organización temporal influye sobre procesos relacionados con el metabolismo de glucosa y lípidos, la utilización de sustratos y diferentes mecanismos de biotransformación. Los horarios de alimentación constituyen señales especialmente relevantes para los relojes periféricos, por lo que una discordancia persistente entre los ciclos de luz-oscuridad, sueño-vigilia y alimentación-ayuno puede alterar la coordinación temporal de determinadas funciones metabólicas. Sin embargo, esta situación no debe interpretarse como una simple pérdida de actividad de CLOCK o BMAL1 ni como una interrupción generalizada del reloj hepático.

La restricción del sueño también se ha relacionado con modificaciones de la homeostasis de la glucosa y de la sensibilidad a la insulina. Estos efectos pueden alterar indirectamente el contexto metabólico al que se encuentra expuesto el hígado y, cuando coinciden con exceso energético, adiposidad u otros factores de riesgo, contribuir a condiciones favorables para la acumulación de grasa hepática. No obstante, la privación del sueño no determina por sí misma un

incremento permanente de la gluconeogénesis ni una reducción uniforme de la α-oxidación hepática (Broussard & Brady, 2010; Depner et al., 2014).

La relación entre sueño, ritmos circadianos y equilibrio redox también es compleja. Diferentes componentes de los sistemas antioxidantes y de las vías relacionadas con la respuesta al estrés presentan regulación temporal, mientras que las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano pueden modificar diversos procesos metabólicos capaces de influir sobre el estado redox. Sin embargo, no resulta adecuado establecer que la privación del sueño reduzca necesariamente la actividad hepática de superóxido dismutasa y catalasa y que esta disminución produzca directamente una acumulación de especies reactivas de oxígeno.

Las especies reactivas forman parte de la fisiología celular y adquieren relevancia patológica cuando existe un desequilibrio persistente entre su generación y los mecanismos antioxidantes y reparadores. En determinadas condiciones metabólicas, un aumento sostenido del estrés oxidativo puede favorecer modificaciones de lípidos, proteínas y otras macromoléculas. La peroxidación lipídica y las alteraciones mitocondriales pueden participar en estos procesos, pero no constituyen consecuencias inevitables de una reducción en la duración del sueño.

La relación entre alteraciones del sueño y enfermedad hepática también puede presentar componentes bidireccionales. Las enfermedades hepáticas, especialmente en etapas avanzadas y dependiendo de su etiología y manifestaciones clínicas, pueden acompañarse de modificaciones en la calidad y organización del sueño. A su vez, las alteraciones

persistentes del sueño pueden interactuar con factores metabólicos que participan en el riesgo de enfermedad hepática. Esta asociación bidireccional no implica necesariamente un ciclo autosostenido de progresión, ya que intervienen numerosos factores clínicos, metabólicos y conductuales.

Desde la perspectiva del exposoma, el sueño adquiere especial importancia por su estrecha interacción con otros componentes del comportamiento. Los horarios de alimentación, la actividad física, la exposición a la luz, el trabajo por turnos y la regularidad de los ciclos de actividad y descanso pueden modificar la organización circadiana y el metabolismo. Por ello, la repercusión metabólica del sueño debe analizarse dentro de este contexto temporal y conductual más amplio y no como una exposición aislada.

En personas con susceptibilidad metabólica, la restricción persistente del sueño y la desalineación circadiana pueden coexistir con resistencia a la insulina, exceso energético y adiposidad y contribuir a un contexto favorable para el desarrollo de MASLD. Sin embargo, estas alteraciones no establecen una trayectoria obligatoria desde la esteatosis hacia MASH y fibrosis. La evolución de la enfermedad continúa dependiendo de múltiples factores metabólicos, genéticos, ambientales y conductuales.

Como se representa en la Figura 2.51, el sueño y la organización circadiana interactúan con los ciclos de alimentación, la regulación neuroendocrina, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético. La alteración persistente de estos sistemas puede modificar la coordinación temporal de la fisiología hepática y contribuir al riesgo metabólico, especialmente cuando coexiste con otros factores predisponentes.

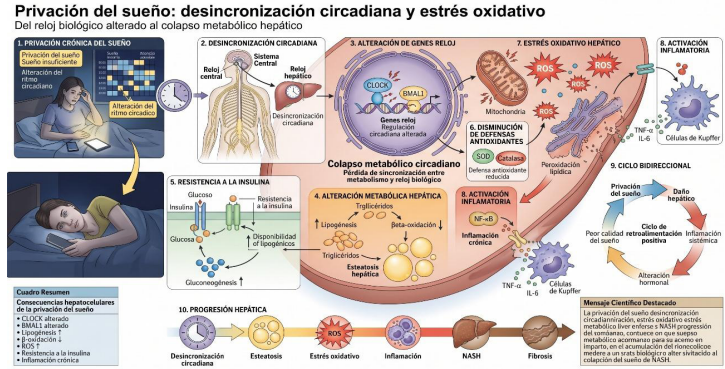


Figura 2.51. Privación del sueño, desalineación circadiana y regulación metabólica hepática.

El sueño debe considerarse un componente relevante de la regulación metabólica y de la organización temporal de la fisiología hepática. Su alteración persistente puede contribuir a cambios metabólicos asociados con el riesgo de enfermedad hepática, pero no constituye por sí misma un agente hepatotóxico ni conduce necesariamente a estrés oxidativo, MASH o fibrosis. Su incorporación al modelo del exposoma permite comprender cómo la duración, calidad y temporalidad del descanso interactúan con la alimentación, la actividad física y otros determinantes metabólicos de la salud hepática.

Los alimentos ultraprocesados constituyen un componente importante de numerosos patrones alimentarios contemporáneos y pueden formar parte del exposoma dietario. Sin embargo, representan una categoría heterogénea y no deben caracterizarse de manera uniforme como productos de alta densidad energética, bajo valor nutricional o presencia constante de azúcares refinados, grasas trans, aceites refinados, emulsificantes y concentraciones elevadas de sodio. Su posible relación con la salud metabólica depende de la composición específica de los productos, la

frecuencia y cantidad de consumo, el patrón dietario global y las características metabólicas del individuo.

Desde la perspectiva hepática, resulta especialmente relevante distinguir los efectos atribuibles al exceso energético y a determinados nutrientes de aquellos potencialmente relacionados con otras características de los alimentos. Una dieta que favorece un consumo energético superior a las necesidades puede contribuir al aumento de adiposidad, resistencia a la insulina y acumulación ectópica de grasa. Asimismo, determinados perfiles de carbohidratos y grasas pueden modificar el metabolismo hepático. No obstante, estos mecanismos no permiten considerar a los alimentos ultraprocesados como una categoría uniformemente hepatotóxica.

La microbiota intestinal constituye una posible vía de interacción entre alimentación y metabolismo hepático. La composición y actividad metabólica de las comunidades microbianas intestinales responden a múltiples factores, entre ellos la dieta, los medicamentos, la edad y las características fisiológicas del huésped. Las modificaciones de estas comunidades pueden alterar la producción de metabolitos microbianos y su interacción con la mucosa intestinal. En la enfermedad hepática metabólica se han descrito asociaciones entre cambios de la microbiota y alteraciones funcionales del eje intestino-hígado, aunque no existe una configuración microbiana única que permita definir de manera universal la disbiosis.

Los ácidos grasos de cadena corta, entre ellos acetato, propionato y butirato, representan productos del metabolismo microbiano con diferentes funciones sobre el epitelio intestinal y la regulación metabólica. Sin embargo, no resulta adecuado describir todas las bacterias productoras de butirato como beneficiosas ni asumir que el consumo de alimentos ultraprocesados provoca

necesariamente su disminución. La repercusión de estos metabolitos depende de la composición de la microbiota, la disponibilidad de sustratos dietarios y las interacciones con el huésped.

La integridad de la barrera intestinal constituye otro componente relevante del eje intestino-hígado. Las uniones estrechas entre las células epiteliales contribuyen a regular el paso de sustancias desde la luz intestinal hacia los tejidos y la circulación. En determinadas condiciones de disfunción de la barrera puede aumentar la exposición sistémica o portal a productos de origen microbiano. No obstante, el término “intestino permeable” debe emplearse con cautela y no debe presentarse como una consecuencia inevitable del consumo de alimentos ultraprocesados.

Entre los componentes bacterianos estudiados se encuentra el lipopolisacárido (LPS), procedente de la membrana externa de bacterias gramnegativas. Cuando productos microbianos alcanzan la circulación portal, el hígado dispone de mecanismos inmunitarios capaces de reconocerlos y responder a ellos. TLR4 constituye uno de los receptores involucrados en el reconocimiento del LPS y se expresa en diferentes poblaciones celulares hepáticas. Su señalización puede interactuar con vías como NF-αB y modificar la producción de mediadores inflamatorios, pero la magnitud y las consecuencias de esta respuesta dependen del contexto metabólico e inmunológico.

Estas interacciones ayudan a explicar por qué el eje intestino-hígado ha adquirido relevancia en el estudio de MASLD y MASH. Se han descrito asociaciones entre la gravedad de la enfermedad hepática esteatósica, cambios en la microbiota y modificaciones de su capacidad metabólica. Sin embargo, la disbiosis no debe interpretarse como una causa única de la enfermedad ni la

exposición a LPS como un mecanismo suficiente para explicar su progresión. El metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina, la función del tejido adiposo, la susceptibilidad genética y las respuestas inmunitarias participan simultáneamente en este proceso.

La capacidad funcional del microbiota también puede repercutir sobre el metabolismo hepático mediante productos diferentes de los componentes estructurales bacterianos. Un ejemplo especialmente ilustrativo es la identificación de cepas de Klebsiella pneumoniae con elevada producción endógena de alcohol en determinados individuos con enfermedad hepática esteatósica. Este hallazgo demuestra que las características funcionales de microorganismos específicos pueden modificar la exposición del hígado a metabolitos derivados del intestino, aunque no permite generalizar este mecanismo a todas las personas con MASLD ni relacionarlo específicamente con el consumo de alimentos ultraprocesados (Yuan et al., 2019).

Algunos componentes utilizados en alimentos procesados, incluidos determinados emulsificantes, también han sido investigados por sus posibles efectos sobre la microbiota y la barrera intestinal. No obstante, los resultados dependen del compuesto, la dosis y el modelo experimental, y no resulta apropiado atribuir a todos los aditivos alimentarios un efecto común sobre la mucosa intestinal. De manera similar, el sodio y otros componentes dietarios pueden influir en diferentes procesos fisiológicos, pero no deben agruparse como agentes capaces de generar una respuesta inflamatoria hepática uniforme.

La relación entre alimentación, microbiota y enfermedad hepática debe interpretarse, por tanto, como una interacción bidireccional y multifactorial. Los patrones dietarios pueden modificar el entorno intestinal y la disponibilidad de sustratos para la

microbiota, mientras que los metabolitos microbianos pueden alcanzar el hígado mediante la circulación portal y participar en diferentes procesos metabólicos e inmunitarios. Estas interacciones forman parte de una red más amplia en la que también intervienen el balance energético, la sensibilidad a la insulina, el tejido adiposo y la susceptibilidad individual.

Como se representa en la Figura 2.52, determinados patrones alimentarios pueden modificar la disponibilidad de nutrientes y sustratos para la microbiota intestinal y, bajo determinadas condiciones, influir sobre su actividad metabólica y la función de la barrera intestinal. Los metabolitos y componentes microbianos que alcanzan la circulación portal pueden interactuar posteriormente con mecanismos metabólicos e inmunitarios hepáticos, estableciendo una vía de comunicación entre el ambiente intestinal y el hígado.

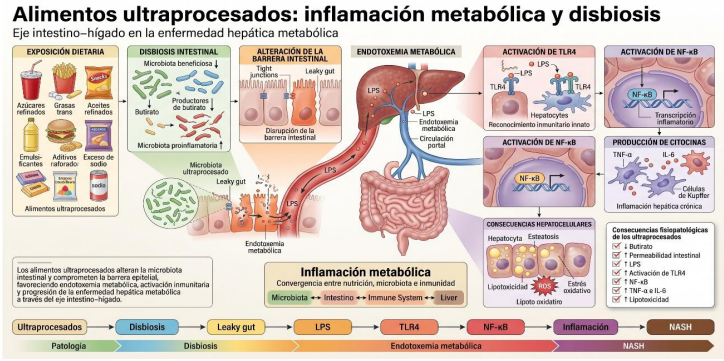


Figura 2.52. Patrones alimentarios, microbiota intestinal y comunicación en el eje intestino-hígado.

El consumo habitual de alimentos ultraprocesados debe analizarse dentro del patrón dietario completo y no como una exposición hepatotóxica uniforme. Su posible asociación con la enfermedad hepática puede estar mediada por múltiples factores, entre ellos el exceso energético, la calidad nutricional de productos específicos, los cambios metabólicos sistémicos y las interacciones con la microbiota

intestinal. Esta perspectiva permite incorporar los patrones alimentarios contemporáneos al modelo del exposoma sin asumir que su consumo produzca necesariamente disbiosis, endotoxemia, inflamación hepática o progresión hacia MASH y fibrosis.

Las comidas rápidas constituyen una expresión frecuente de los cambios experimentados por los patrones alimentarios contemporáneos y pueden integrarse en el análisis del exposoma dietario. Sin embargo, no representan una categoría nutricional homogénea, ya que su composición varía considerablemente según el alimento, los ingredientes utilizados, el tamaño de las porciones y los métodos de preparación. Su posible repercusión sobre la salud hepática debe analizarse principalmente en función de su densidad energética, composición de macronutrientes, frecuencia de consumo y contribución al patrón dietario global, evitando atribuirles una toxicidad metabólica inherente.

Numerosos productos habitualmente clasificados como comida rápida presentan una elevada densidad energética y pueden aportar cantidades importantes de grasas, carbohidratos refinados, azúcares añadidos o sodio. No obstante, estas características no se encuentran presentes en igual magnitud en todos los productos. Tampoco resulta adecuado afirmar que las comidas rápidas contienen necesariamente cantidades elevadas de grasas trans o aceites sometidos a oxidación térmica, ya que estos componentes dependen de la formulación, el tipo de grasa utilizada y las condiciones de procesamiento y cocción.

La densidad energética adquiere especial relevancia cuando el consumo frecuente de estos alimentos contribuye a mantener una ingesta energética superior a las necesidades del organismo. El exceso energético sostenido puede favorecer el aumento de la adiposidad y modificar el flujo de sustratos hacia

diferentes tejidos. En el hígado, la acumulación de triglicéridos depende del equilibrio entre la captación de ácidos grasos circulantes, la lipogénesis de novo, la oxidación de ácidos grasos y la exportación de triglicéridos mediante lipoproteínas. La alteración persistente de este equilibrio puede contribuir al desarrollo de esteatosis hepática.

Los carbohidratos de rápida absorción y los azúcares añadidos presentes en determinados productos pueden generar respuestas posprandiales de glucosa e insulina cuya magnitud depende de la cantidad consumida, la composición de la comida y el estado metabólico individual. La insulina participa fisiológicamente en la regulación del metabolismo energético y puede estimular vías relacionadas con la lipogénesis hepática. Sin embargo, las elevaciones posprandiales de insulina constituyen respuestas fisiológicas y no deben describirse por sí mismas como episodios patológicos que activan de manera sostenida la lipogénesis de novo.

Cuando el exceso de carbohidratos y energía se mantiene de manera habitual, la lipogénesis de novo puede contribuir en mayor medida a la síntesis de ácidos grasos hepáticos. Este mecanismo adquiere especial importancia en contextos de resistencia a la insulina y exceso energético. Su participación debe interpretarse junto con otras fuentes de grasa hepática, particularmente los ácidos grasos procedentes del tejido adiposo y los lípidos de origen dietario, en lugar de considerar la síntesis de novo como el único mecanismo responsable de la acumulación de triglicéridos.

Los productos generados durante el calentamiento y la oxidación de determinados lípidos representan otro aspecto que requiere precisión. El procesamiento térmico intenso o repetido de grasas puede favorecer la formación de productos de oxidación lipídica, incluidos hidroperóxidos y determinados

aldehídos reactivos. La exposición y los efectos biológicos de estos compuestos dependen del tipo de aceite, la temperatura, la duración y repetición del calentamiento y la cantidad ingerida. Por ello, no puede asumirse que toda comida rápida constituya una fuente importante de lípidos oxidados ni que su consumo produzca directamente estrés oxidativo hepatocelular.

El estrés oxidativo tampoco debe entenderse como una consecuencia automática de episodios posprandiales repetidos. Las especies reactivas de oxígeno desempeñan funciones fisiológicas y existen sistemas antioxidantes y reparadores capaces de mantener el equilibrio redox. En determinadas condiciones de sobrecarga metabólica persistente, este equilibrio puede alterarse y contribuir a modificaciones oxidativas de lípidos, proteínas y otras estructuras celulares. La magnitud de estos cambios depende del contexto metabólico y no únicamente del tipo de alimento consumido.

La función mitocondrial también puede adaptarse a variaciones en la disponibilidad de nutrientes. En las etapas iniciales de la acumulación de grasa hepática, la oxidación de ácidos grasos puede mantenerse o incluso aumentar como respuesta adaptativa al mayor aporte de sustratos. Por esta razón, no resulta correcto establecer una secuencia general en la que el consumo de comida rápida produzca primero disfunción mitocondrial, después una reducción de la α-oxidación y finalmente mayor acumulación lipídica. Las alteraciones mitocondriales adquieren características diferentes según el estado metabólico y la etapa de la enfermedad.

La calidad de las grasas también debe diferenciarse de su cantidad. Los ácidos grasos y sus productos metabólicos poseen efectos biológicos diversos, mientras que el almacenamiento de parte del exceso de ácidos grasos en forma de triglicéridos puede

constituir inicialmente una respuesta relativamente protectora. La lipotoxicidad se relaciona más estrechamente con la presencia y distribución de determinadas especies lipídicas bioactivas y con la incapacidad de mantener mecanismos adecuados de adaptación celular que con la cantidad total de triglicéridos almacenados.

La relación entre el consumo frecuente de comidas rápidas y la salud hepática debe interpretarse, por tanto, dentro del patrón dietario y conductual completo. Una alimentación caracterizada por exceso energético sostenido y determinadas combinaciones de nutrientes puede coexistir con sedentarismo, alteraciones del sueño, adiposidad visceral y resistencia a la insulina. Estos factores pueden interactuar y contribuir a un contexto metabólico favorable para la acumulación de grasa hepática, aunque su coexistencia no demuestra necesariamente una acción sinérgica.

En personas con susceptibilidad metabólica, la persistencia de estas condiciones puede contribuir al desarrollo de MASLD y, en determinados casos, asociarse con una mayor probabilidad de progresión hacia MASH y fibrosis. Sin embargo, la trayectoria no es inevitable ni puede atribuirse específicamente al consumo de comida rápida. La evolución depende de la interacción entre factores dietarios, metabólicos, genéticos, ambientales y conductuales.

Como se representa en la Figura 2.53, la posible relación entre las comidas rápidas y el metabolismo hepático se explica principalmente por la interacción entre densidad energética, composición nutricional, frecuencia de consumo y estado metabólico individual. Cuando estos factores contribuyen a un exceso energético persistente, pueden modificar la sensibilidad a la insulina y el equilibrio entre

captación, síntesis, oxidación y exportación de lípidos hepáticos.

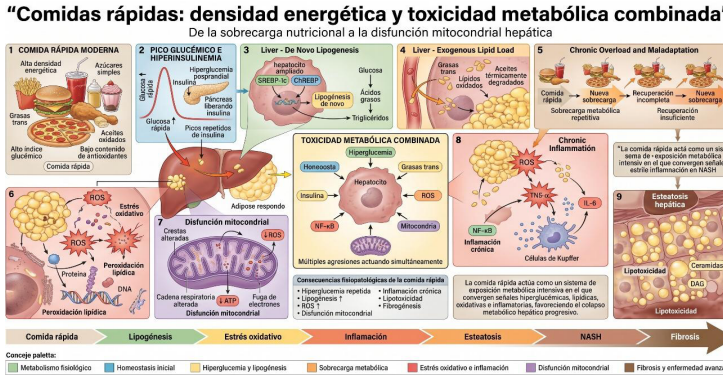


Figura 2.53. Densidad energética, composición de las comidas rápidas y metabolismo lipídico hepático.

Las comidas rápidas deben considerarse dentro de la calidad y estructura global de la alimentación, y no como una exposición hepatotóxica independiente. Su relevancia para la salud hepática aumenta cuando su consumo frecuente contribuye al exceso energético y se integra en un patrón caracterizado por otros factores metabólicos desfavorables. Este enfoque permite valorar tanto la cantidad de energía ingerida como la composición de los alimentos y el contexto metabólico en el que se consumen, sin atribuir a una categoría alimentaria heterogénea una toxicidad hepática uniforme.

La interacción entre sedentarismo, estrés crónico, alteraciones del sueño y patrones dietarios desfavorables puede configurar un entorno conductual y metabólico asociado con mayor riesgo de disfunción hepática. Estos factores no actúan necesariamente mediante una secuencia lineal ni producen por sí solos una trayectoria uniforme de enfermedad. Su relevancia depende de la intensidad y duración de las exposiciones, de su coexistencia con exceso energético, adiposidad visceral y resistencia a la insulina, así como de la susceptibilidad metabólica individual.

La resistencia a la insulina constituye uno de los principales mecanismos que pueden integrar diferentes componentes de este entorno metabólico. Cuando la señalización de la insulina se altera, puede disminuir la capacidad del tejido adiposo para suprimir adecuadamente la lipólisis, aumentando la disponibilidad de ácidos grasos no esterificados que alcanzan el hígado. Al mismo tiempo, las alteraciones de la regulación glucídica y una elevada disponibilidad de nutrientes pueden favorecer condiciones que incrementen la lipogénesis de novo. La acumulación de triglicéridos hepáticos resulta, por tanto, del balance entre captación, síntesis, oxidación y exportación de lípidos, y no de un único mecanismo.

El equilibrio redox constituye otro componente relevante. En determinadas condiciones de sobrecarga metabólica, la producción de especies reactivas puede aumentar y superar la capacidad de los sistemas antioxidantes y reparadores. Cuando este desequilibrio persiste, pueden producirse modificaciones oxidativas de lípidos, proteínas y otras biomoléculas y alterarse la función mitocondrial. Sin embargo, el estrés oxidativo no representa una consecuencia obligatoria de cada factor conductual ni constituye por sí solo un marcador de progresión hacia enfermedad avanzada.

Las respuestas inmunoinflamatorias también pueden participar en este contexto. Señales derivadas del estrés celular, de especies lipídicas bioactivas y de otros componentes metabólicos pueden modular vías como NF-αB y modificar la actividad de células de Kupffer y otras poblaciones inmunitarias. Cuando estas señales persisten, pueden contribuir a la inflamación lobulillar y a la lesión hepatocelular. No obstante, la inflamación hepática debe interpretarse como el resultado de una red de mecanismos metabólicos e inmunitarios

y no como una consecuencia directa e inevitable de los hábitos de vida.

La organización circadiana añade una dimensión temporal a esta red. El hígado coordina numerosas funciones metabólicas mediante relojes periféricos sensibles a señales como el ciclo luz-oscuridad, los horarios de alimentación y los patrones de actividad y descanso. La desalineación circadiana puede modificar la temporalidad de la utilización de glucosa y lípidos y alterar la coordinación de diferentes rutas metabólicas. Su efecto, sin embargo, depende del grado y duración de la desincronización y de su interacción con otros factores metabólicos.

Cuando estos mecanismos coinciden y persisten, pueden reducir la capacidad del hepatocito para mantener la homeostasis frente a una elevada carga metabólica. Es más preciso hablar de pérdida progresiva de la capacidad adaptativa que de "colapso funcional", ya que el hígado conserva mecanismos de compensación y recuperación y las alteraciones pueden ser parcialmente reversibles cuando se modifican los factores que las mantienen.

Desde el punto de vista histopatológico, la esteatosis macrovesicular constituye uno de los hallazgos más frecuentes en la enfermedad hepática esteatósica. Se caracteriza por la acumulación de grandes gotas lipídicas en el citoplasma hepatocitario y refleja una alteración de la homeostasis de los lípidos. Aunque puede representar una fase potencialmente reversible, su presencia no implica necesariamente progresión hacia formas inflamatorias o fibróticas.

En algunos individuos, la esteatosis se acompaña de balonización hepatocitaria e inflamación lobulillar, hallazgos característicos de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). La presencia de infiltrados inflamatorios refleja una respuesta activa frente a señales de lesión celular, pero no debe interpretarse como una etapa

obligatoria posterior a la esteatosis. La evolución de la enfermedad es heterogénea y puede incluir estabilidad, regresión o progresión.

Las alteraciones mitocondriales y el estrés oxidativo pueden acompañar estas lesiones, aunque no siempre poseen una expresión histológica específica. Los cambios estructurales de las mitocondrias y otros organelos se observan principalmente mediante técnicas ultraestructurales y deben interpretarse junto con el contexto metabólico y anatomopatológico. Su presencia refleja estrés celular, pero no permite por sí sola establecer la gravedad o la irreversibilidad del daño.

A nivel macroscópico, el aumento del contenido de grasa puede asociarse con hepatomegalia en algunos pacientes, aunque este hallazgo no es constante ni específico. La consistencia del hígado también puede variar según la presencia de esteatosis, inflamación y fibrosis. No obstante, no resulta adecuado describir una transición uniforme desde un hígado blando hacia uno rígido como marcador lineal de progresión, ya que la expresión macroscópica depende del estadio y la etiología de la enfermedad.

Cuando la lesión y las respuestas inflamatorias persisten, pueden activarse células estrelladas hepáticas y aumentar la deposición de matriz extracelular. La fibrosis resultante puede presentar distintos patrones y grados, y su progresión no es inevitable. En algunos pacientes puede estabilizarse o experimentar regresión, mientras que en otros puede avanzar hacia fibrosis en puentes y cirrosis. La cirrosis constituye una etapa avanzada de remodelación arquitectural, pero tampoco debe considerarse una consecuencia obligatoria de los factores conductuales descritos.

Como se representa en la Figura 2.54, los factores conductuales y metabólicos pueden interactuar con

mecanismos de resistencia a la insulina, alteración del equilibrio redox, disfunción mitocondrial, inflamación y regulación circadiana. Estas interacciones pueden expresarse histopatológicamente mediante esteatosis, lesión hepatocelular, inflamación y fibrosis en diferentes combinaciones y grados.

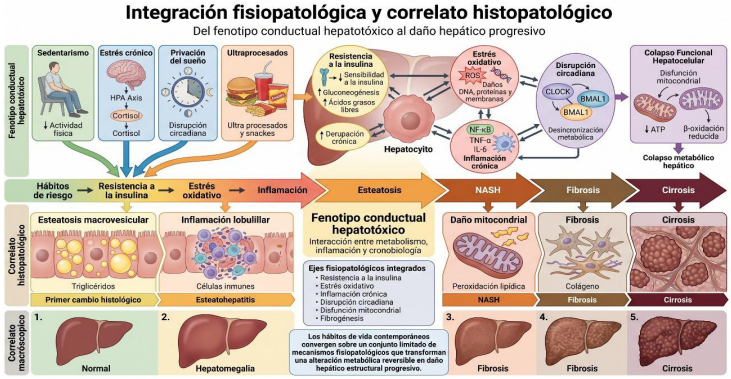


Figura 2.54. Integración de factores conductuales, mecanismos metabólicos y manifestaciones histopatológicas hepáticas.

La integración fisiopatológica y anatomopatológica de estos procesos permite comprender que los hábitos de vida pueden modificar el riesgo metabólico hepático sin constituir hepatotóxicos directos ni determinantes únicos de progresión. Su importancia reside en la posibilidad de actuar de manera sostenida sobre mecanismos compartidos y de interactuar con factores genéticos, ambientales y metabólicos. Esta perspectiva permite interpretar la enfermedad hepática como un proceso dinámico y multifactorial, con trayectorias de estabilidad, progresión o regresión según la combinación de exposiciones y la capacidad adaptativa del individuo.



03.

Nutrición y salud hepática: alimentos, suplementos y evidencia científica

Yuliana Yessy Gomez Rutti[1]

Andrea Prado Matamoros[2]

Yanina Ochoa Montoya[3]

Nayelly Bohórquez Morante[4]

Cesar Gaibor Tenemaza[5]

[1] Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle. Perú.

[2] Universidad Técnica de Babahoyo. Ecuador.

[3] Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador.

[4] Investigadora privada. Ecuador.

[5] Unidad Educativa Fiscal Alfredo Portaluppi Velásquez. Ecuador.

3.1. Alimentos y componentes dietéticos asociados con la protección hepática

El hígado constituye el órgano metabólico más importante del organismo humano. Participa en más de 500 funciones fisiológicas esenciales, entre ellas el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; la síntesis de albúmina, factores de coagulación y lipoproteínas; el almacenamiento de vitaminas y minerales; la regulación inmunológica; la producción y secreción de bilis; y la biotransformación de compuestos endógenos y exógenos mediante complejas rutas enzimáticas de detoxificación.

Durante décadas se difundió la idea de que el hígado requiere "dietas depurativas" o "programas de desintoxicación". Sin embargo, la hepatología moderna ha demostrado que un hígado sano posee sistemas altamente eficientes para metabolizar xenobióticos, hormonas, productos del metabolismo celular y compuestos potencialmente tóxicos. En condiciones fisiológicas, estos procesos dependen principalmente de la actividad coordinada de las enzimas del citocromo P450 (fase I), las reacciones de conjugación (fase II) y los sistemas de transporte celular (fase III), más que del consumo de productos comercializados como "detox".

En los últimos diez años, el interés científico se ha desplazado desde las intervenciones de "desintoxicación" hacia el estudio de alimentos y patrones dietéticos capaces de modulares procesos fisiopatológicos fundamentales, entre ellos el estrés oxidativo, la inflamación crónica de bajo grado, la resistencia a la insulina, la lipotoxicidad, la disfunción mitocondrial, las alteraciones del eje intestino-hígado y la fibrosis hepática.

Actualmente, la evidencia científica indica que la protección hepática depende principalmente de un patrón alimentario saludable, particularmente de aquellos similares a la dieta mediterránea, así como

del mantenimiento de un peso corporal adecuado, la actividad física regular y la reducción del consumo de alimentos ultraprocesados y bebidas azucaradas. Las guías clínicas de la European Association for the Study of the Liver señalan, además, que no existe evidencia suficiente para recomendar nutracéuticos o suplementos como estrategia general para mejorar los desenlaces hepáticos, mientras que el consumo habitual de café muestra asociaciones favorables, principalmente en estudios observacionales.

Por ello, este capítulo analiza críticamente los alimentos, bebidas y suplementos con mayor respaldo científico, diferenciando entre mecanismos plausibles, evidencia experimental y beneficios clínicos demostrados.

Las verduras pertenecientes a la familia *Brassicaceae*: brócoli, coliflor, repollo, col de Bruselas, berro y kale, constituyen uno de los grupos vegetales más estudiados en nutrición molecular debido a su elevada concentración de glucosinolatos, metabolitos secundarios azufrados con potencial actividad antioxidante y moduladora de procesos inflamatorios (Fahey et al., 2001; Wu et al., 2009).

Cuando estos vegetales son cortados, triturados o masticados, la enzima mirosinasa, liberada desde las células vegetales dañadas, cataliza la hidrólisis de los glucosinolatos y favorece la formación de isotiocianatos, entre ellos el sulforafano, considerado uno de los compuestos bioactivos más estudiados por su capacidad para modular mecanismos celulares relacionados con la respuesta antioxidante (Mullaney et al., 2013).

El sulforafano ejerce sus principales efectos mediante la activación de la vía antioxidante Keap1–Nrf2–ARE (Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2/

antioxidant response element) (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012). En condiciones fisiológicas normales, el factor de transcripción Nrf2 permanece unido a la proteína reguladora Keap1 en el citoplasma, donde es marcado para su degradación proteosomal. La presencia de compuestos electrofílicos como el sulforafano modifica residuos de cisteína en Keap1, disminuyendo la degradación de Nrf2 y permitiendo su translocación hacia el núcleo celular. Allí, Nrf2 se une a elementos de respuesta antioxidante (ARE), estimulando la expresión de genes involucrados en la defensa antioxidante y la detoxificación celular de fase II (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012; Zhang, 2006).

Entre las enzimas reguladas por esta vía destacan las glutatión-S-transferasas (GST), la NAD(P)H quinona oxidoreductasa-1 (NQO1), la hemo oxigenasa-1 (HO-1), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), la glutatión peroxidasa (GPx) y la superóxido dismutasa (SOD). Estas enzimas participan en la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS), la conjugación de metabolitos potencialmente reactivos y el mantenimiento del equilibrio redox celular, procesos particularmente relevantes en órganos metabólicamente activos como el hígado (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012; Hayes & Dinkova-Kostova, 2014).

Además, estudios experimentales han demostrado que el sulforafano puede modular vías inflamatorias mediante la inhibición de la activación del factor nuclear NF-κB, reduciendo potencialmente la expresión de mediadores proinflamatorios como TNF-α, IL-1β e IL-6, citocinas implicadas en la progresión desde la acumulación grasa hepática hacia estados inflamatorios como la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) (Heiss et al., 2001).

Los estudios en humanos sugieren que el consumo de sulforafano o extractos derivados de crucíferas puede producir modificaciones favorables en algunos biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo energético. Sin embargo, la evidencia clínica específica en enfermedad hepática metabólica continúa siendo limitada, debido a que muchos estudios presentan tamaños muestrales pequeños, períodos de intervención cortos y utilizan extractos estandarizados en lugar de alimentos completos (Axelsson et al., 2017; Egner et al., 2014).

En personas con obesidad o alteraciones metabólicas, algunos ensayos han observado cambios favorables en parámetros asociados con la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo; no obstante, actualmente no existe evidencia suficiente para establecer una dosis terapéutica de sulforafano ni para recomendar suplementos como intervención independiente destinada a prevenir o tratar la MASLD/MASH (Egner et al., 2014). Desde una perspectiva clínica y nutricional, las guías internacionales actuales recomiendan aumentar el consumo de verduras dentro de un patrón dietético saludable, particularmente en modelos con mayor respaldo científico, como la dieta mediterránea, en lugar de atribuir propiedades terapéuticas a un único alimento aislado (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

El consumo habitual de verduras crucíferas puede incorporarse como parte de una alimentación hepatoprotectora. Una estrategia práctica consiste en incluirlas varias veces por semana y combinar diferentes variedades con el propósito de aumentar la diversidad de fitoquímicos aportados por la dieta. Los métodos de cocción pueden modificar la disponibilidad de glucosinolatos, ya que la

cocción prolongada puede reducir la actividad de la mirosinasa. Por ello, técnicas como la cocción al vapor durante períodos cortos, el salteado ligero o el consumo combinado con vegetales frescos que aporten mirosinasa activa pueden favorecer una mayor disponibilidad de isotiocianatos (Hanschen et al., 2014; Mullaney et al., 2013). Consumir crucíferas entre tres y cinco veces por semana, preferentemente cocidas al vapor durante pocos minutos o ligeramente salteadas, puede contribuir a preservar mejor la actividad de la mirosinasa que las cocciones prolongadas.

Entre los componentes dietarios con mayor interés en hepatología molecular se encuentran los compuestos organosulfurados, presentes principalmente en alimentos del género Allium, como el ajo (Allium sativum), la cebolla (Allium cepa), el puerro y el cebollín, así como en alimentos ricos en aminoácidos azufrados, entre ellos los huevos y otras fuentes proteicas de alta calidad. Estos compuestos han recibido especial atención debido a su capacidad potencial para modular mecanismos relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo celular hepático (Borlinghaus et al., 2014).

El azufre constituye un elemento esencial para múltiples procesos metabólicos, particularmente para la síntesis de moléculas antioxidantes endógenas. Entre ellas destaca el glutatión reducido (GSH), considerado uno de los principales sistemas intracelulares de defensa frente al daño oxidativo. El glutatión es un tripéptido compuesto por glutamato, cisteína y glicina, cuya concentración hepática es especialmente elevada debido al papel central del hígado en la biotransformación de compuestos endógenos y xenobióticos. El GSH participa en la neutralización de especies reactivas de oxígeno

(ROS), la conjugación de metabolitos generados durante las reacciones de fase II de detoxificación, la regulación del equilibrio redox celular y el mantenimiento de la función mitocondrial (Lu, 2013).

La disponibilidad de cisteína constituye un factor limitante para la síntesis de glutatión. Por ello, una adecuada disponibilidad dietaria de aminoácidos azufrados puede influir en la capacidad antioxidante celular, especialmente en tejidos sometidos a una elevada carga metabólica como el hígado (Wu et al., 2004). Los alimentos pertenecientes al género Allium contienen, asimismo, una amplia variedad de compuestos azufrados derivados del metabolismo de la aliína y de otros precursores sulfurados. Entre los principales compuestos bioactivos destacan la alicina, el ajoeno, los disulfuros de dialilo, los trisulfuros de dialilo, los compuestos tiosulfinatos y la quercetina, esta última especialmente abundante en la cebolla.

Estos fitoquímicos han mostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras del metabolismo lipídico, principalmente en estudios experimentales (Bayan et al., 2014; Borlinghaus et al., 2014). La transformación de la aliína en alicina ocurre cuando el tejido del ajo es triturado o cortado, lo que permite la acción de la enzima aliinasa. Posteriormente, la alicina puede generar diversos compuestos organosulfurados responsables de parte de sus actividades biológicas.

Uno de los mecanismos celulares más estudiados para los compuestos organosulfurados es la activación del sistema Nrf2–ARE. El factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2) actúa como un regulador maestro de la respuesta antioxidante celular. En condiciones basales, Nrf2 permanece unido a la proteína Keap1 en el citoplasma, donde es dirigido hacia

la degradación proteosomal. La presencia de compuestos electroactivos derivados del ajo puede modificar residuos de cisteína presentes en Keap1, favoreciendo la liberación de Nrf2 y su posterior migración al núcleo. Una vez allí, Nrf2 induce la expresión de genes antioxidantes mediante su unión al elemento de respuesta antioxidante (ARE) (Dinkova-Kostova & Abramov, 2015).

Entre las enzimas reguladas por esta vía se incluyen la glutatión reductasa, las glutatión-S-transferasas (GST), la NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), la hemo oxigenasa-1 (HO-1) y otras enzimas relacionadas con el metabolismo del glutatión. Estas proteínas participan en la reducción de especies oxidantes, la eliminación de metabolitos reactivos y la protección frente a alteraciones relacionadas con el estrés oxidativo crónico (Dinkova-Kostova & Abramov, 2015; Hayes & Dinkova-Kostova, 2014).

La inflamación crónica constituye uno de los mecanismos fundamentales en la progresión de las enfermedades hepáticas metabólicas, particularmente de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y la fibrosis hepática progresiva. Los compuestos derivados del ajo han demostrado, principalmente en modelos celulares y animales, capacidad para modular diferentes rutas inflamatorias, entre ellas las relacionadas con el factor nuclear kappa B (NF-κB), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina 6 (IL-6) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estos efectos sugieren un potencial mecanismo antiinflamatorio; sin embargo, la magnitud de sus efectos en humanos con enfermedad hepática establecida continúa siendo incierta debido a la limitada disponibilidad de ensayos clínicos adecuadamente diseñados (Arreola et al., 2015; Bayan et al., 2014).

La evidencia disponible en humanos indica que el consumo habitual de ajo puede producir modificaciones favorables en algunos factores metabólicos relacionados con el riesgo hepático, entre ellos una reducción moderada de los triglicéridos, cambios favorables en las concentraciones de colesterol total y LDL y una disminución de algunos marcadores inflamatorios. Una revisión de la evidencia disponible señala que el ajo puede mejorar determinados parámetros metabólicos y cardiovasculares; sin embargo, las diferencias en las preparaciones utilizadas, las dosis administradas y la duración de las intervenciones limitan la interpretación definitiva de estos resultados (Ried, 2016).

En relación con la enfermedad hepática grasa metabólica, algunos estudios han evaluado extractos o suplementos de ajo y han descrito modificaciones favorables en determinados parámetros metabólicos. No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución, debido a las características y limitaciones de los estudios disponibles, y no permiten establecer al ajo como tratamiento de la MASLD o la MASH. La evidencia aportada por la referencia originalmente asociada a esta afirmación se relaciona principalmente con los efectos del ajo sobre la presión arterial y no constituye evidencia clínica directa de su eficacia terapéutica frente a estas enfermedades hepáticas (Sobenin et al., 2009).

Actualmente, las principales guías internacionales continúan recomendando intervenciones con mayor nivel de evidencia, entre ellas la reducción del peso corporal cuando existe sobrepeso u obesidad, la actividad física regular, la adopción de patrones dietéticos saludables, el aumento del consumo de fibra y la reducción de azúcares añadidos y alimentos ultraprocesados (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Los huevos representan una fuente importante de proteínas de alta calidad y contienen aminoácidos azufrados, como la metionina y la cisteína. Estos aminoácidos intervienen en procesos fundamentales para el organismo, entre ellos la síntesis proteica, la producción de glutatión, el metabolismo de grupos metilo y el mantenimiento de la función mitocondrial. La calidad y procedencia de las proteínas de la dieta pueden influir sobre diferentes resultados metabólicos, aunque sus efectos dependen del patrón alimentario global y de las características metabólicas del individuo (Richter et al., 2015).

Existe una creencia ampliamente difundida de que el consumo de huevo puede "sobrecargar" el hígado; sin embargo, la evidencia científica disponible no permite sostener que un consumo moderado de huevos, dentro de una alimentación equilibrada, produzca por sí mismo daño hepático en individuos sanos. Una disponibilidad proteica adecuada resulta necesaria para conservar la masa muscular y mantener múltiples procesos metabólicos y funcionales del organismo. En personas con enfermedad hepática, la cantidad y distribución de las proteínas deben adaptarse al estado clínico y nutricional individual (Plauth et al., 2019; Richter et al., 2015).

En pacientes con cirrosis, durante décadas se recomendó restringir las proteínas por temor a precipitar episodios de encefalopatía hepática. Esta práctica ha sido modificada a partir de la evidencia disponible, y las recomendaciones actuales de nutrición clínica señalan que deben evitarse las restricciones proteicas innecesarias debido al elevado riesgo de sarcopenia y desnutrición y a su relación con una evolución clínica desfavorable. Por ello, se favorece una ingesta proteica suficiente, adaptada a las características clínicas del paciente y distribuida adecuadamente durante el día (Plauth et al., 2019).

Las verduras de hoja verde, entre ellas la espinaca (Spinacia oleracea), la rúcula (Eruca sativa), el berro (Nasturtium officinale) y la acelga (Beta vulgaris var. cicla), constituyen componentes relevantes de los patrones dietéticos asociados con mejores resultados cardiometabólicos. Sus posibles beneficios no pueden atribuirse a un único compuesto bioactivo, sino a la interacción de diversos nutrientes y fitoquímicos, entre los que destacan la fibra dietaria, los carotenoides, los folatos, la vitamina K, los nitratos naturales, los minerales y los polifenoles. Desde la perspectiva de la salud hepática, su incorporación adquiere especial relevancia dentro de patrones alimentarios saludables y ricos en alimentos de origen vegetal (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Hsu & Schnabl, 2023).

Uno de los avances más importantes de la hepatología moderna ha sido el reconocimiento del eje intestino-hígado como un sistema de comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal, la barrera epitelial, el sistema inmunitario y el hígado. La sangre procedente del tracto gastrointestinal llega directamente al hígado a través de la vena porta, transportando nutrientes, metabolitos bacterianos y productos microbianos capaces de modular la respuesta inflamatoria hepática. Las alteraciones de la microbiota intestinal, conocidas como disbiosis, y el aumento de la permeabilidad intestinal pueden favorecer la translocación de productos microbianos, incluidos los lipopolisacáridos (LPS), y activar mecanismos inmunitarios e inflamatorios implicados en la progresión de la MASLD hacia formas inflamatorias y fibróticas de la enfermedad (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Hsu & Schnabl, 2023; Schnabl et al., 2025; Vallianou et al., 2024).

Una mayor ingesta de alimentos naturalmente ricos en fibra forma parte de los patrones dietéticos recomendados para mejorar la salud metabólica y reducir factores estrechamente relacionados con el desarrollo de MASLD, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. Aunque diferentes investigaciones han descrito mejorías metabólicas asociadas con el consumo de fibra, la evidencia disponible no permite considerar un tipo específico de fibra como tratamiento independiente de la enfermedad hepática. Por ello, las recomendaciones actuales favorecen su incorporación mediante alimentos de origen vegetal dentro de un patrón alimentario saludable (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La fibra dietaria fermentable desempeña un papel relevante en la relación entre la microbiota intestinal y el metabolismo hepático. Después de escapar de la digestión en el intestino delgado, puede ser fermentada por microorganismos intestinales y dar origen a ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato. Estos metabolitos participan en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la regulación de la respuesta inmunitaria y diferentes procesos relacionados con la homeostasis metabólica. Las alteraciones de estos mecanismos se han relacionado con la fisiopatología de la MASLD y con la comunicación funcional existente entre el intestino y el hígado (Hsu & Schnabl, 2023; Vallianou et al., 2024).

Las verduras de hoja verde constituyen, además, una fuente dietaria importante de nitratos inorgánicos. Tras su consumo, estos compuestos pueden convertirse en nitritos y posteriormente participar en la generación de óxido nítrico (NO), molécula con importantes funciones en la regulación vascular y metabólica. La mayor parte de la evidencia disponible sobre los nitratos dietarios se ha concentrado en sus

efectos cardiovasculares y endoteliales, por lo que cualquier posible beneficio sobre la salud hepática debe interpretarse principalmente en el contexto de la reducción del riesgo cardiometabólico. Las guías actuales sobre MASLD respaldan el consumo de verduras como parte de un patrón alimentario saludable, pero no establecen a los nitratos dietarios como una intervención específica para reducir directamente la esteatosis o la fibrosis hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

En los últimos años, diversos productos comerciales han promovido la clorofila líquida como un supuesto agente "desintoxicante" del hígado. Sin embargo, esta afirmación carece de respaldo clínico suficiente. La evidencia disponible sobre la relación entre alimentación, microbiota y salud hepática respalda el consumo de verduras de hoja verde como parte de patrones dietéticos saludables, pero no permite atribuir a la clorofila aislada una capacidad específica para "desintoxicar" el hígado (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Hsu & Schnabl, 2023). Tampoco existe evidencia clínica suficiente que permita afirmar que la clorofila líquida elimine toxinas hepáticas, regenere el hígado o pueda sustituir tratamientos médicos establecidos (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Vallianou et al., 2024).

En consecuencia, los posibles efectos beneficiosos de las verduras de hoja verde sobre la salud metabólica y hepática deben interpretarse a partir de su composición nutricional global y de su incorporación dentro de un patrón alimentario saludable, y no como consecuencia de una acción "detox" atribuible de manera aislada a la clorofila. Estos alimentos aportan fibra, vitaminas, minerales y numerosos compuestos bioactivos, y forman parte de los patrones alimentarios de origen vegetal

recomendados para favorecer la salud metabólica (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Hsu & Schnabl, 2023).

Las frutas constituyen una fuente importante de vitamina C, fibra soluble, flavonoides, carotenoides y otros compuestos fenólicos con actividad antioxidante. Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que un mayor consumo de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, mortalidad y diferentes alteraciones metabólicas; sin embargo, estos beneficios se observan dentro del contexto de patrones dietéticos saludables y no pueden atribuirse a una fruta específica de forma aislada (Aune et al., 2017; European Association for the Study of the Liver et al., 2024). En pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), las recomendaciones internacionales favorecen patrones alimentarios saludables ricos en alimentos de origen vegetal, incluidas las frutas enteras, evitando atribuir propiedades terapéuticas a un alimento particular (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Los arándanos (Vaccinium spp.) destacan por su elevado contenido de antocianinas, flavonoles y otros polifenoles bioactivos. Las antocianinas constituyen uno de los principales grupos de compuestos fenólicos presentes en estos frutos y han sido ampliamente estudiadas por sus propiedades biológicas, entre ellas su relación con mecanismos vinculados al estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo energético. La mayor parte de estos mecanismos procede de investigaciones experimentales, mientras que su estabilidad, biodisponibilidad y efectos fisiológicos dependen de múltiples factores relacionados con el alimento, el procesamiento y el metabolismo del individuo (Kalt et al., 2020).

La evidencia clínica en humanos es más limitada. Diversos estudios realizados en personas con obesidad, resistencia a la insulina u otras alteraciones metabólicas han descrito cambios favorables en algunos biomarcadores metabólicos. En particular, se han observado mejorías en la sensibilidad a la insulina en determinados grupos de individuos obesos y resistentes a la insulina; sin embargo, estos resultados no permiten concluir que los arándanos constituyan un tratamiento específico para la MASLD o la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) (Kalt et al., 2020; Stull et al., 2010).

Por ello, el consumo de arándanos debe considerarse como parte de una alimentación caracterizada por una amplia variedad de frutas y verduras, y no como una intervención terapéutica aislada destinada a revertir una enfermedad hepática. Su incorporación puede contribuir a incrementar la diversidad de compuestos bioactivos de la dieta dentro de un patrón alimentario saludable (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Kalt et al., 2020).

El limón (Citrus limon) aporta vitamina C y diferentes compuestos fenólicos. La vitamina C desempeña numerosas funciones fisiológicas y participa en mecanismos antioxidantes, la síntesis de colágeno y el funcionamiento del sistema inmunitario, además de contribuir al mantenimiento del equilibrio redox celular y a la regeneración de otros antioxidantes (Carr & Maggini, 2017).

No obstante, una creencia ampliamente difundida sostiene que consumir agua con limón en ayunas "desintoxica" el hígado. La evidencia disponible no permite afirmar que esta práctica incremente específicamente la capacidad de biotransformación hepática, acelere la eliminación de toxinas o

constituya un tratamiento para la MASLD. Su utilidad puede relacionarse, en cambio, con el hecho de favorecer el consumo de agua y sustituir bebidas con azúcares añadidos dentro de un patrón alimentario más saludable. Por ello, sus posibles beneficios deben interpretarse desde una perspectiva nutricional general y no como resultado de una supuesta acción depurativa específica sobre el hígado (Carr & Maggini, 2017; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

El pomelo (Citrus paradisi) contiene diversos flavonoides y otros compuestos bioactivos; sin embargo, desde el punto de vista clínico, uno de sus aspectos más relevantes es su capacidad para interactuar con determinados medicamentos. El pomelo puede modificar la biodisponibilidad de diferentes fármacos, principalmente mediante la inhibición de la isoenzima intestinal CYP3A4, aunque también pueden intervenir transportadores relacionados con la absorción de medicamentos (Bailey et al., 2013).

Estas interacciones pueden alterar de manera clínicamente significativa las concentraciones de determinados medicamentos y aumentar el riesgo de efectos adversos. Entre los fármacos susceptibles de interacción se encuentran algunos utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y otras afecciones crónicas, aunque la magnitud y relevancia de la interacción dependen específicamente del medicamento administrado. Por ello, el consumo de pomelo debe evaluarse individualmente en pacientes que reciben tratamientos farmacológicos susceptibles de interacción, especialmente cuando existe polifarmacia. Esta precaución se fundamenta principalmente en la seguridad farmacológica y no en un efecto perjudicial directo del pomelo sobre la función hepática (Bailey et al., 2013).

Tabla 3.1. Alimentos aliados del hígado: mecanismos, nivel de evidencia y referencias científicas.

Alimento o aspecto	Descripción
Verduras crucíferas	Brócoli, coliflor, col de Bruselas y repollo.
Compuestos	Glucosinolatos y sulforafano.
Mecanismo	Activación de Keap1–Nrf2, aumento de enzimas antioxidantes y modulación del estrés oxidativo y la inflamación (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).
Evidencia	Moderada.
Ajo y cebolla	Especies del género Allium.
Compuestos	Alicina, ajoeno, disulfuros y trisulfuros de dialilo y quercetina.
Mecanismo	Modulación de Nrf2 y NF-κB, con potencial actividad antioxidante y antiinflamatoria (Arreola et al., 2015; Borlinghaus et al., 2014).
Evidencia	Moderada.
Huevos	Fuente de proteínas de alta calidad y aminoácidos azufrados.
Compuestos	Metionina, cisteína y colina.
Mecanismo	Participación en la síntesis proteica y aporte de precursores relacionados con el metabolismo del glutatión (Plauth et al., 2019).
Evidencia	Alta para la importancia de una ingesta proteica adecuada.
Verduras de hoja verde	Espinaca, rúcula, berro y acelga.
Compuestos	Fibra, folatos, carotenoides, nitratos y polifenoles.
Mecanismo	Modulación del eje intestino-hígado y mantenimiento de la barrera intestinal.

Evidencia	Alta dentro de patrones alimentarios saludables.
Referencias	(European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Hsu & Schnabl, 2023).
Arándanos	Frutos ricos en compuestos fenólicos.
Compuestos	Antocianinas, flavonoles y ácidos fenólicos.
Mecanismo	Modulación del estrés oxidativo, la inflamación y algunos parámetros metabólicos. (Kalt et al., 2020).
Evidencia	Moderada.
Limón	Fruta cítrica rica en vitamina C.
Compuestos	Vitamina C y compuestos fenólicos.
Mecanismo	Actividad antioxidante y participación en el equilibrio redox (Carr & Maggini, 2017).
Evidencia	Moderada para las funciones de la vitamina C; insuficiente para atribuirle un efecto “detox”.
Pomelo	Cítrico de especial interés por sus interacciones farmacológicas.
Compuestos	Naringina, naringenina y otros flavonoides.
Mecanismo	Interacción con CYP3A4 y otros mecanismos relacionados con la absorción y el metabolismo de determinados medicamentos (Bailey et al., 2013).
Evidencia	Alta para las interacciones farmacológicas.
Aceite de oliva virgen extra	Componente característico del patrón mediterráneo.
Compuestos	Ácido oleico, hidroxitirosol y oleuropeína.
Mecanismo	Efectos metabólicos favorables dentro de un patrón dietético saludable (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).
Evidencia	Alta dentro del patrón mediterráneo.

Frutos secos	Alimentos de elevada densidad nutricional incluidos en el patrón mediterráneo.
Compuestos	Ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, vitamina E y polifenoles.
Mecanismo	Efectos favorables sobre el perfil lipídico y diferentes factores cardio metabólicos (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).
Evidencia	Alta dentro de patrones alimentarios saludables.

La Tabla 3.1 sintetiza los principales componentes de estos alimentos, los mecanismos propuestos, el nivel de evidencia disponible y las referencias científicas que sustentan su relación con la salud hepática. La revisión de los alimentos relacionados con la salud hepática muestra que sus posibles beneficios no dependen de un único nutriente ni pueden interpretarse como efectos aislados de "limpieza" o "desintoxicación" del hígado. Verduras crucíferas y de hoja verde, alimentos del género *Allium*, huevos, frutos ricos en compuestos fenólicos, cítricos, aceite de oliva virgen extra y frutos secos aportan nutrientes y sustancias bioactivas que participan, con diferentes niveles de evidencia, en procesos vinculados con el equilibrio oxidativo, la respuesta inflamatoria, el metabolismo lipídico, la función intestinal y el mantenimiento de un adecuado estado nutricional.

Sin embargo, el respaldo científico no es equivalente para todos ellos: mientras algunos cuentan con evidencia sólida principalmente por su integración en patrones alimentarios saludables, otros presentan resultados procedentes sobre todo de investigaciones experimentales o poseen consideraciones clínicas específicas, como ocurre con las interacciones farmacológicas del pomelo.

3.2. Bebidas, infusiones y salud hepática: beneficios, evidencia y precauciones

Las bebidas constituyen un componente importante del patrón dietético y pueden influir sobre la salud hepática mediante diferentes mecanismos biológicos. Además de contribuir al estado de hidratación, algunas contienen compuestos bioactivos capaces de modular procesos relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo lipídico. Sin embargo, la evidencia científica disponible muestra diferencias sustanciales entre las distintas bebidas, y no todas aquellas que se promocionan como "hepatoprotectoras" cuentan con respaldo clínico suficiente. Las guías internacionales para el manejo de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica enfatizan que las recomendaciones nutricionales deben integrarse dentro de patrones alimentarios saludables y modificaciones sostenibles del estilo de vida, evitando atribuir propiedades terapéuticas a alimentos, bebidas o compuestos aislados (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

En este contexto, el café destaca como una de las bebidas con evidencia observacional más consistente en relación con la salud hepática. Su consumo habitual se ha asociado con un menor riesgo de diferentes enfermedades hepáticas crónicas y con resultados favorables en relación con la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. No obstante, la naturaleza predominantemente observacional de esta evidencia obliga a interpretar estas asociaciones con cautela. Para otras bebidas y productos derivados de plantas, la evidencia es más heterogénea y, en determinados casos, existen consideraciones adicionales relacionadas con la seguridad y las dosis empleadas (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Kositamongkol et al., 2021; Poole et al., 2017).

- Agua e hidratación

El agua constituye aproximadamente el 60 % del peso corporal del adulto y representa el principal medio en el que tienen lugar numerosas reacciones bioquímicas del organismo. Un estado adecuado de hidratación resulta indispensable para el mantenimiento de la homeostasis general y para el funcionamiento normal de los diferentes órganos. En el caso del hígado, el agua participa indirectamente en numerosos procesos fisiológicos al contribuir al mantenimiento del volumen circulante, el transporte de nutrientes y metabolitos y el equilibrio hidroelectrolítico. Sin embargo, estas funciones fisiológicas no deben confundirse con una supuesta capacidad del agua para "limpiar" o "desintoxicar" directamente el hígado.

Es frecuente encontrar la afirmación de que "beber mucha agua limpia el hígado". Desde el punto de vista fisiológico, esta expresión resulta imprecisa. La biotransformación hepática de xenobióticos y otras sustancias se desarrolla mediante sistemas enzimáticos y de transporte especializados. En una primera fase intervienen enzimas como las pertenecientes al sistema del citocromo P450, responsables de diferentes reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. En una segunda fase se producen distintas reacciones de conjugación que facilitan la transformación de los metabolitos, mientras que una tercera fase comprende mecanismos de transporte y excreción. Estos procesos dependen de la actividad enzimática, la disponibilidad de sustratos y cofactores, el estado nutricional y otros factores fisiológicos, y no de un mecanismo de "lavado" producido por el aumento del consumo de agua.

Una hidratación adecuada contribuye al mantenimiento del volumen plasmático, el equilibrio

hidroelectrolítico y las funciones fisiológicas normales del organismo. Sin embargo, no existe evidencia clínica suficiente para considerar que incrementar el consumo de agua por encima de las necesidades individuales constituya un tratamiento para la esteatosis, la inflamación o la fibrosis hepática. Por ello, la recomendación debe centrarse en mantener una hidratación apropiada dentro de un estilo de vida saludable, evitando presentar el agua como una intervención terapéutica específica para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

- Café y protección hepática

Entre las bebidas estudiadas en nutrición y hepatología, el café presenta una de las asociaciones epidemiológicas más consistentes con mejores resultados de salud hepática. Durante las últimas décadas, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis han mostrado asociaciones entre su consumo habitual y un menor riesgo de enfermedad hepática crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad relacionada con diferentes enfermedades hepáticas. No obstante, debido a que una parte importante de esta evidencia procede de investigaciones observacionales, no puede establecerse una relación causal definitiva únicamente a partir de estas asociaciones (Kositamongkol et al., 2021; Poole et al., 2017).

El café contiene numerosos compuestos químicos, entre ellos cafeína, ácidos clorogénicos, diterpenos como el cafestol y el kahweol, melanoidinas y diferentes polifenoles. Se han propuesto diversos mecanismos mediante los cuales estos componentes podrían influir en procesos metabólicos, oxidativos e inflamatorios. Algunos estudios experimentales

sugieren que determinados componentes del café pueden intervenir en la regulación del estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y diferentes mecanismos vinculados con la fibrogénesis hepática. Sin embargo, la asociación observada entre el consumo de café y la salud hepática no debe interpretarse como demostración de que un compuesto individual sea responsable de todos los efectos descritos, y la relevancia clínica de muchos de los mecanismos propuestos requiere mayor confirmación (Poole et al., 2017).

Una amplia revisión paraguas publicada por Poole et al. (2017), que examinó metaanálisis relacionados con múltiples desenlaces de salud, encontró que el consumo de café se asociaba con diferentes resultados favorables y que las mayores reducciones relativas del riesgo para varios desenlaces se observaban habitualmente alrededor de tres a cuatro tazas diarias en comparación con la ausencia de consumo. Entre las asociaciones favorables identificadas se encontraban diferentes desenlaces hepáticos. Sin embargo, los propios autores señalaron que gran parte de la evidencia procedía de estudios observacionales, por lo que estos resultados no permiten establecer por sí solos una relación causal.

Las guías clínicas actuales para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica reconocen que el consumo de café se ha asociado con resultados hepáticos favorables en estudios observacionales. Sin embargo, la evidencia disponible no permite establecer una cantidad específica de café como tratamiento de la enfermedad hepática. Por ello, su consumo puede formar parte de un patrón alimentario saludable cuando sea bien tolerado y no existan circunstancias individuales que aconsejen limitarlo (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

- Té verde y catequinas

El té verde (Camellia sinensis) es una bebida ampliamente estudiada debido a su contenido de polifenoles, particularmente catequinas como la epigalocatequina-3-galato. Estas sustancias han despertado interés por sus posibles efectos sobre diferentes mecanismos relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo. A diferencia del té negro, el té verde se obtiene mediante un procesamiento que limita la oxidación de las hojas, lo que permite conservar una proporción importante de sus catequinas. No obstante, resulta necesario diferenciar claramente el consumo tradicional de té verde como bebida de los extractos concentrados utilizados en suplementos, debido a las importantes diferencias existentes en las dosis de catequinas administradas y en su perfil de seguridad (European Food Safety Authority, 2018; Li et al., 2024).

Diversos estudios experimentales han descrito mecanismos mediante los cuales las catequinas del té verde podrían influir sobre la homeostasis celular. La epigalocatequina-3-galato ha sido estudiada por su posible participación en la modulación de especies reactivas de oxígeno, la peroxidación lipídica y diferentes sistemas celulares de respuesta antioxidante. También se han descrito efectos sobre mecanismos inflamatorios relacionados con el factor nuclear kappa B y sobre mediadores como el factor de necrosis tumoral alfa y diferentes interleucinas. Sin embargo, una parte importante de esta evidencia procede de modelos celulares y animales, por lo que estos mecanismos no deben interpretarse automáticamente como efectos clínicos demostrados en seres humanos (Li et al., 2024; Vrentzos et al., 2025).

Además de sus posibles efectos antioxidantes y antiinflamatorios, las catequinas del té verde han sido estudiadas por su influencia sobre diferentes

mecanismos del metabolismo energético y lipídico. La evidencia experimental sugiere que pueden intervenir en procesos relacionados con la oxidación de ácidos grasos y la regulación de la síntesis de lípidos. Sin embargo, estos mecanismos se han demostrado principalmente en modelos preclínicos, y su extrapolación directa a pacientes con enfermedad hepática requiere cautela. La traducción de estos resultados experimentales a la prevención o el tratamiento de enfermedades hepáticas depende de factores como la dosis administrada, la biodisponibilidad de los compuestos, la duración de la exposición y las características metabólicas de cada individuo (Li et al., 2024).

La evidencia clínica disponible sobre el té verde y sus catequinas continúa siendo heterogénea. Algunos estudios y revisiones han descrito modificaciones en determinados parámetros metabólicos o marcadores bioquímicos relacionados con la lesión hepática; sin embargo, las diferencias en las dosis, las formulaciones utilizadas, la duración de las intervenciones y las características de las poblaciones estudiadas dificultan establecer conclusiones definitivas. En particular, no existe evidencia clínica suficiente para considerar el té verde o sus extractos como tratamiento independiente de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica o de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (Li et al., 2024; ; Vrentzos et al., 2025).

Algunos estudios realizados con preparados de té verde han descrito modificaciones discretas de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, además de cambios en determinados parámetros metabólicos. No obstante, los efectos sobre la cantidad de grasa hepática, la fibrosis y, especialmente, los desenlaces clínicos a largo plazo permanecen insuficientemente

establecidos. La heterogeneidad metodológica y el reducido tamaño de muchas de las muestras estudiadas constituyen limitaciones importantes para trasladar estos hallazgos a recomendaciones clínicas generales (Li et al., 2024; Vrentzos et al., 2025).

Esta distinción resulta especialmente importante desde el punto de vista de la seguridad. El consumo convencional de té verde como bebida no es equivalente a la administración de extractos concentrados de catequinas. La European Food Safety Authority evaluó la seguridad de las catequinas procedentes del té verde y señaló que las dosis elevadas de epigalocatequina-3-galato administradas mediante suplementos pueden asociarse con incrementos de las concentraciones séricas de enzimas hepáticas y con posibles efectos adversos sobre el hígado. Por tanto, la existencia de compuestos con actividad antioxidante en una bebida no implica que dosis concentradas de esos mismos componentes sean necesariamente inocuas o produzcan mayores beneficios (European Food Safety Authority, 2018).

En consecuencia, el té verde puede formar parte de un patrón alimentario saludable, pero la evidencia disponible no justifica presentarlo como una terapia específica para la enfermedad hepática. Debe prestarse especial atención a los extractos concentrados y a los suplementos que aportan dosis elevadas de catequinas, particularmente epigalocatequina-3-galato. Para las personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, las intervenciones con mayor respaldo continúan siendo las modificaciones sostenidas del estilo de vida, el control del peso corporal cuando corresponda, la actividad física regular y la adopción de un patrón alimentario saludable adaptado a las características individuales

(European Association for the Study of the Liver et al., 2024; European Food Safety Authority, 2018).

Es importante diferenciar el consumo habitual de té verde como bebida del uso de extractos concentrados comercializados como suplementos nutricionales. El consumo tradicional de té verde presenta un perfil de seguridad favorable para la mayoría de los adultos. En contraste, los extractos altamente concentrados de catequinas requieren mayor precaución debido a su posible asociación con alteraciones hepáticas, especialmente cuando proporcionan dosis elevadas de epigalocatequina-3-galato. La European Food Safety Authority concluyó que la administración de suplementos con dosis iguales o superiores a 800 miligramos diarios de epigalocatequina-3-galato puede asociarse con incrementos de las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, mientras que las catequinas procedentes de las infusiones tradicionales generalmente no alcanzan niveles comparables de exposición (European Food Safety Authority, 2018).

Por ello, desde una perspectiva clínica, el consumo moderado de té verde puede formar parte de una alimentación saludable; sin embargo, los extractos concentrados no deben considerarse equivalentes a la bebida tradicional ni utilizarse con fines terapéuticos sin una adecuada valoración, particularmente en personas con enfermedad hepática preexistente o cuando existen otros factores capaces de incrementar el riesgo de lesión hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; European Food Safety Authority, 2018).

El té verde puede incorporarse como parte de un patrón alimentario saludable, preferentemente sin azúcares añadidos. Su consumo debe entenderse como un componente de la alimentación y no como una intervención capaz de sustituir las

medidas con mayor respaldo para el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, entre ellas la reducción del peso corporal cuando corresponda, la actividad física regular y la adopción de un patrón alimentario saludable. En personas que consumen suplementos elaborados con extractos de té verde, especialmente aquellos con concentraciones elevadas de epigalocatequina-3-galato, resulta necesario considerar el riesgo potencial de lesión hepática y revisar cuidadosamente la composición y la dosis del producto (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; European Food Safety Authority, 2018; Li et al., 2024).

- Té negro

El té negro (Camellia sinensis) es una de las bebidas más consumidas a nivel mundial y representa una fuente importante de polifenoles dietarios. A diferencia del té verde, en el que predominan las catequinas debido al menor grado de oxidación durante su procesamiento, el té negro experimenta una oxidación enzimática más intensa que transforma parte de las catequinas originales en compuestos más complejos, entre ellos las teaflavinas y las tearubiginas, responsables de su color característico y de una parte de sus propiedades biológicas. Estos compuestos han sido investigados por sus posibles efectos antioxidantes, antiinflamatorios y moduladores del metabolismo energético, mecanismos potencialmente relevantes en las alteraciones metabólicas relacionadas con la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Musial et al., 2020).

Aunque los estudios experimentales sugieren que los polifenoles presentes en diferentes variedades de té pueden influir sobre procesos relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación y el metabolismo de los lípidos, la evidencia clínica específicamente

atribuible al té negro continúa siendo limitada. Por ello, puede considerarse una bebida compatible con un patrón alimentario saludable, pero no una intervención terapéutica específica para prevenir o tratar enfermedades hepáticas (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Durante la elaboración del té negro, las catequinas presentes en las hojas experimentan procesos de oxidación enzimática que conducen a la formación de teaflavinas, tearubiginas y otros productos de oxidación. Estas transformaciones modifican considerablemente el perfil polifenólico de la bebida respecto del té verde. Los compuestos resultantes presentan diferentes actividades biológicas y han sido estudiados por su posible participación en mecanismos relacionados con la respuesta antioxidante, la inflamación y el metabolismo celular.

Desde el punto de vista hepatometabólico, se han propuesto diferentes mecanismos mediante los cuales los polifenoles del té negro podrían ejercer efectos favorables. Entre ellos se encuentran la modulación de especies reactivas de oxígeno, la regulación de sistemas antioxidantes endógenos y la influencia sobre mecanismos celulares relacionados con la inflamación y el metabolismo lipídico. Sin embargo, la biodisponibilidad de los polifenoles y sus metabolitos depende de numerosos factores, entre ellos la transformación gastrointestinal, la microbiota intestinal, el metabolismo individual y la composición general de la alimentación. Estas variables deben considerarse antes de extrapolar los efectos observados experimentalmente a beneficios clínicos en seres humanos (Musial et al., 2020).

Los estudios preclínicos también han investigado la capacidad de los polifenoles del té para modular sistemas celulares relacionados con la defensa antioxidante. Entre los mecanismos estudiados se encuentra la regulación del factor nuclear eritroide 2

relacionado con el factor 2, un factor de transcripción que controla la expresión de diferentes enzimas antioxidantes y citoprotectoras. Estos mecanismos podrían contribuir a limitar determinadas alteraciones asociadas con el estrés oxidativo; sin embargo, la evidencia disponible procede predominantemente de modelos experimentales y no permite establecer por sí sola un efecto hepatoprotector clínicamente demostrado del té negro (Esmaeelpanah et al., 2021).

Asimismo, diferentes investigaciones experimentales han descrito posibles efectos de los polifenoles del té sobre mecanismos inflamatorios, incluido el factor nuclear kappa B y diversos mediadores relacionados con la respuesta inflamatoria. Esta cuestión resulta relevante porque la inflamación metabólica desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica hacia la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica y la fibrosis. No obstante, estos hallazgos proceden fundamentalmente de investigaciones preclínicas y no deben interpretarse como demostración de eficacia terapéutica en pacientes (Chen et al., 2001).

También se han propuesto efectos de los polifenoles del té sobre diferentes componentes del metabolismo lipídico. Los estudios experimentales sugieren posibles modificaciones de procesos relacionados con la síntesis, el transporte y la oxidación de lípidos. Teóricamente, estos mecanismos podrían contribuir a limitar la acumulación excesiva de lípidos en diferentes tejidos; sin embargo, todavía no existe evidencia clínica suficiente para establecer recomendaciones específicas de consumo de té negro con el propósito de reducir la acumulación de grasa hepática (Musial et al., 2020).

La evidencia epidemiológica relacionada con el consumo de té y la salud hepática no presenta

la misma consistencia observada para el café. Los resultados de los estudios poblacionales son variables y deben interpretarse considerando posibles factores de confusión, como la alimentación general, la actividad física, el consumo de alcohol, el tabaquismo y otras características del estilo de vida. Además, agrupar diferentes variedades de té dentro de una misma categoría dificulta determinar si las asociaciones observadas corresponden específicamente al té negro o al consumo de té en términos generales (Musial et al., 2020).

En personas con alteraciones metabólicas se han estudiado preparados y extractos ricos en polifenoles del té, y algunas investigaciones han descrito modificaciones discretas de determinados parámetros metabólicos. Sin embargo, las diferencias en la composición de los preparados, las dosis administradas, la duración de las intervenciones y las características de los participantes impiden establecer conclusiones clínicas firmes. Estos resultados tampoco pueden extrapolarse automáticamente al consumo convencional de té negro como bebida (Musial et al., 2020).

A diferencia del café, para el cual existe una asociación epidemiológica más consistente con diferentes desenlaces hepáticos favorables, el té negro no cuenta actualmente con evidencia suficiente para considerarse una estrategia preventiva o terapéutica específica frente a la enfermedad hepática. Las recomendaciones internacionales continúan priorizando las intervenciones con mayor respaldo científico, especialmente la reducción del peso corporal cuando existe sobrepeso u obesidad, la actividad física regular y la adopción sostenida de un patrón alimentario saludable (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

El consumo tradicional de té negro como bebida presenta generalmente un perfil de seguridad

favorable. Sin embargo, esta consideración no debe trasladarse automáticamente a los extractos concentrados utilizados en suplementos. La composición y concentración de estos productos pueden ser considerablemente diferentes de las de una infusión tradicional, y la exposición a determinados compuestos puede alcanzar niveles superiores. Además, se han descrito episodios de lesión hepática asociados con diferentes productos herbales y suplementos que contienen derivados concentrados del té, lo que justifica una valoración cuidadosa de su composición y forma de utilización (European Food Safety Authority, 2018; Mazzanti et al., 2015).

La seguridad de estos productos depende de factores como la dosis, la formulación, la concentración de los principios activos y las características individuales del consumidor. Por ello, debe diferenciarse claramente entre beber té negro como parte de la alimentación habitual y consumir extractos concentrados comercializados como productos "detox" o supuestamente hepatoprotectores. Estos últimos no deben considerarse alternativas terapéuticas y requieren especial precaución en personas con enfermedad hepática establecida o que utilizan medicamentos con potencial de producir lesión hepática (European Food Safety Authority, 2018; Mazzanti et al., 2015).

El té negro puede incorporarse como una bebida compatible con un patrón alimentario saludable, preferentemente sin azúcares añadidos y especialmente cuando sustituye bebidas azucaradas. Su posible contribución a la salud metabólica debe interpretarse dentro del contexto global de la alimentación y no como resultado de una acción farmacológica aislada. La evidencia actual permite considerar el consumo convencional de té negro como compatible con una alimentación saludable,

pero no permite recomendarlo como tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica o la fibrosis hepática. Debe mantenerse, además, una clara distinción entre la infusión tradicional y los extractos concentrados comercializados como suplementos (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Musial et al., 2020).

- Agua con limón

El consumo de agua con limón se ha popularizado ampliamente dentro de prácticas denominadas "detox" o de "limpieza hepática". A esta bebida se le atribuye con frecuencia la capacidad de eliminar toxinas acumuladas, activar el metabolismo hepático o favorecer la regeneración del hígado. Sin embargo, desde la perspectiva de la fisiología humana, estas afirmaciones no cuentan con respaldo clínico suficiente. El hígado dispone de sistemas especializados de biotransformación, conjugación, transporte y eliminación de diferentes sustancias, por lo que no requiere una bebida específica para "limpiarse". En consecuencia, el posible valor del agua con limón debe interpretarse principalmente dentro del contexto de una hidratación adecuada y de un patrón alimentario saludable, y no como una intervención terapéutica hepatoprotectora (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

El limón (Citrus limon) aporta principalmente agua, ácido cítrico, vitamina C, flavonoides cítricos y otros compuestos fenólicos. Algunos de estos componentes presentan propiedades antioxidantes demostradas mediante investigaciones bioquímicas y experimentales; sin embargo, las concentraciones obtenidas mediante el consumo alimentario habitual pueden diferir considerablemente de las empleadas en investigaciones con compuestos aislados o extractos. Por esta razón, los efectos identificados

experimentalmente no pueden extrapolarse directamente al consumo cotidiano de agua con limón (Carr & Maggini, 2017; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La vitamina C es un antioxidante hidrosoluble esencial que participa en diferentes procesos relacionados con el equilibrio oxidativo celular. El ácido ascórbico puede donar electrones y contribuir a neutralizar determinadas especies reactivas, además de participar en la regeneración de otros antioxidantes, incluida la vitamina E. También actúa como cofactor en diferentes reacciones enzimáticas relacionadas con la síntesis de colágeno, la biosíntesis de carnitina y otros procesos metabólicos fundamentales. Estas funciones respaldan la importancia de mantener una ingesta adecuada de vitamina C, pero no justifican atribuirle una acción específica de "limpieza" del hígado (Carr & Maggini, 2017).

En situaciones caracterizadas por mayor estrés oxidativo pueden producirse modificaciones de los requerimientos y del estado de diferentes micronutrientes y antioxidantes. No obstante, aumentar la ingesta de vitamina C mediante alimentos que la contienen no significa que se produzca una "desintoxicación" hepática. Su consumo debe entenderse como parte de una alimentación nutricionalmente adecuada que contribuye al funcionamiento normal de los sistemas antioxidantes del organismo (Carr & Maggini, 2017; Kopec & Failla, 2018).

La relación entre la vitamina C y las alteraciones metabólicas ha sido estudiada desde diferentes perspectivas, especialmente por su participación en la regulación del estrés oxidativo. Sin embargo, las asociaciones observadas entre el estado nutricional de determinados antioxidantes y las alteraciones metabólicas no permiten establecer por sí solas una relación causal. Una concentración reducida

de ciertos micronutrientes también puede reflejar una alimentación de menor calidad, obesidad, inflamación u otras características metabólicas concurrentes. Por ello, no resulta apropiado atribuir a la vitamina C aislada un efecto preventivo o terapéutico específico sobre la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Kopec & Failla, 2018).

Además de vitamina C, los cítricos contienen diferentes flavonoides, entre ellos hesperidina, eriocitrina y naringenina. Estos compuestos han sido investigados por sus posibles propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y metabólicas. Los estudios experimentales han descrito efectos sobre diferentes procesos relacionados con el metabolismo de los lípidos y la regulación de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, estos resultados proceden principalmente de modelos preclínicos y del estudio de compuestos aislados, por lo que no permiten afirmar que el consumo habitual de limón produzca los mismos efectos (Alam et al., 2014).

La naringenina ha recibido particular atención por sus posibles efectos sobre el metabolismo lipídico. En modelos experimentales se han observado modificaciones de procesos relacionados con la síntesis y acumulación de lípidos y con determinadas alteraciones metabólicas inducidas por dietas de elevada densidad energética. Sin embargo, la biodisponibilidad y las cantidades alcanzadas mediante el consumo alimentario habitual son diferentes de las utilizadas en muchos estudios experimentales. Actualmente no existe evidencia clínica suficiente para recomendar el limón, la naringenina u otros flavonoides cítricos como tratamiento específico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica o de la fibrosis hepática (Alam et al., 2014; Mulvihill & Huff, 2010).

La afirmación de que consumir agua con limón en ayunas elimina toxinas hepáticas carece de fundamento clínico demostrado. La transformación y eliminación de sustancias potencialmente nocivas dependen de sistemas fisiológicos especializados de biotransformación, transporte y excreción. No existe evidencia de que estos procesos experimenten una activación especial por consumir agua con limón en ayunas ni de que el momento del día en que se ingiere esta bebida produzca un efecto específico de "desintoxicación" hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

El principal beneficio práctico del agua con limón puede encontrarse en el contexto en el que se consume. Cuando facilita una hidratación adecuada o sustituye bebidas azucaradas de elevada densidad energética, puede contribuir indirectamente a mejorar la calidad de la alimentación y a reducir la ingesta de azúcares libres y energía. Este efecto resulta más razonable desde el punto de vista nutricional que atribuir a la bebida propiedades farmacológicas o depurativas específicas (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Por tanto, el agua con limón puede formar parte de una alimentación saludable como alternativa a determinadas bebidas azucaradas, siempre que se consuma sin cantidades importantes de azúcar añadida. Puede contribuir al aporte dietario de vitamina C y otros componentes presentes naturalmente en los cítricos, pero no debe presentarse como una estrategia de "desintoxicación hepática" ni como tratamiento de una enfermedad del hígado. En personas con determinadas afecciones gastrointestinales o sensibilidad a las bebidas ácidas, su consumo puede requerir valoración individual. La recomendación debe centrarse en la calidad global de la alimentación y no en una bebida aislada como solución para mantener o recuperar la

salud hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

- Boldo

El boldo (Peumus boldus Molina) es una planta medicinal originaria de Sudamérica y utilizada tradicionalmente en diferentes países latinoamericanos para aliviar molestias digestivas y otros trastornos atribuidos popularmente a la función hepatobiliar. Sus hojas contienen diversos compuestos bioactivos, entre los que destacan alcaloides, principalmente boldina, además de componentes del aceite esencial y diferentes sustancias fenólicas. Aunque tradicionalmente se le han atribuido propiedades "depurativas" del hígado, la evidencia científica disponible no permite afirmar que el boldo produzca una limpieza hepática ni que pueda prevenir o revertir enfermedades hepáticas crónicas.

Una de las principales limitaciones para establecer recomendaciones clínicas sobre el boldo es que buena parte de la información disponible procede de estudios experimentales, análisis farmacológicos y documentos sobre su utilización tradicional, mientras que la evidencia clínica en seres humanos es limitada. Por esta razón, debe diferenciarse el uso tradicional de preparados de las hojas de boldo de la utilización de extractos concentrados, aceites esenciales u otros productos comercializados como supuestos suplementos hepatoprotectores, debido a las diferencias existentes en su composición, concentración y perfil de seguridad (European Medicines Agency, 2016).

La boldina es un alcaloide aporfínico considerado uno de los principales componentes biológicamente activos del boldo. Los estudios experimentales han descrito propiedades antioxidantes relacionadas con su capacidad para interactuar con especies

reactivas de oxígeno y modular procesos asociados con la peroxidación lipídica. También se han investigado posibles efectos sobre mecanismos celulares vinculados con el estrés oxidativo. Sin embargo, la demostración de estos efectos en modelos experimentales no significa que el consumo habitual de una infusión de boldo produzca una acción hepatoprotectora clínicamente relevante en seres humanos (Jang et al., 2000; O'Brien et al., 2006).

Además de la boldina, las preparaciones derivadas del boldo pueden contener diferentes componentes volátiles, cuya concentración depende considerablemente del tipo de preparación. Algunos de estos compuestos se han relacionado con efectos sobre la función gastrointestinal y hepatobiliar, lo que puede contribuir a explicar determinados usos tradicionales de la planta. Sin embargo, una modificación de la función digestiva o de la secreción biliar no equivale a incrementar la capacidad de "desintoxicación" del hígado ni representa un tratamiento de las enfermedades estructurales o metabólicas hepáticas (European Medicines Agency, 2016).

En modelos celulares y animales, la boldina y otros preparados relacionados con el boldo han mostrado actividad antioxidante y posibles efectos sobre procesos de peroxidación lipídica y estrés oxidativo. También se han investigado modificaciones de diferentes sistemas celulares de defensa antioxidante. Estos hallazgos permiten plantear mecanismos biológicos potenciales, pero la evidencia continúa siendo predominantemente preclínica y no demuestra que el consumo de boldo produzca beneficios equivalentes en pacientes con enfermedades hepáticas (Jang et al., 2000; O'Brien et al., 2006).

A diferencia del café, cuyo consumo ha sido estudiado ampliamente en relación con diferentes desenlaces hepáticos, el boldo no dispone de evidencia clínica suficiente para recomendarlo como estrategia preventiva o terapéutica frente a la esteatosis, la inflamación, la fibrosis o la cirrosis. Los datos disponibles sobre sus posibles propiedades antioxidantes no sustituyen la necesidad de demostrar beneficios mediante estudios clínicos adecuadamente diseñados. Por ello, las recomendaciones para las enfermedades hepáticas metabólicas continúan fundamentándose en intervenciones con respaldo clínico, como el control del peso corporal cuando corresponda, la actividad física regular, la modificación sostenida del patrón alimentario y el tratamiento de los factores metabólicos asociados (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

También debe evitarse la idea de que un producto es necesariamente seguro por su origen natural. Las plantas medicinales y los suplementos herbales pueden ocasionar efectos adversos y, en determinadas circunstancias, producir lesión hepática. En el caso del boldo, la composición del preparado adquiere especial relevancia, particularmente cuando se utilizan productos concentrados o aceites esenciales. Por esta razón, las evaluaciones regulatorias distinguen entre las formas tradicionales de utilización de las hojas y preparaciones con características y concentraciones diferentes (European Medicines Agency, 2016).

Los preparados concentrados no deben considerarse equivalentes a una infusión tradicional. La dosis, la forma de extracción y la concentración de determinados componentes pueden modificar sustancialmente el perfil de seguridad del producto. En consecuencia, el boldo no debe promocionarse como tratamiento para “regenerar” el hígado,

"eliminar toxinas" o revertir una enfermedad hepática. Estas expresiones exceden la evidencia científica disponible y pueden inducir a sustituir intervenciones médicas y nutricionales con eficacia demostrada por productos cuyo beneficio clínico no ha sido establecido (European Medicines Agency, 2016).

Desde una perspectiva basada en la evidencia, el boldo puede considerarse una planta de uso tradicional relacionada principalmente con determinadas molestias digestivas, pero no una intervención hepatoprotectora clínicamente comprobada. En personas con enfermedad hepática diagnosticada, durante el embarazo o la lactancia, ante el consumo simultáneo de múltiples medicamentos o cuando existen antecedentes de reacciones adversas relacionadas con productos herbales, su utilización requiere especial precaución y valoración profesional. La prioridad debe mantenerse en las intervenciones cuya eficacia y seguridad estén suficientemente respaldadas.

- Diente de león

El diente de león (Taraxacum officinale) es una planta ampliamente utilizada en diferentes tradiciones medicinales, principalmente por sus supuestas propiedades digestivas y diuréticas. También se ha promocionado popularmente como una planta "depurativa" y beneficiosa para el hígado. Contiene diferentes compuestos bioactivos, entre ellos ácidos fenólicos, flavonoides, lactonas sesquiterpénicas, triterpenos y polisacáridos. Sin embargo, la percepción popular de que el diente de león "limpia el hígado" no corresponde a un mecanismo fisiológico clínicamente demostrado. La literatura disponible describe posibles actividades biológicas de algunos de sus componentes, pero la evidencia clínica continúa siendo insuficiente para recomendarlo como tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas (González-Castejón et al., 2012).

El interés científico por Taraxacum officinale se ha relacionado principalmente con sus posibles efectos sobre el estrés oxidativo, la inflamación y determinados componentes del metabolismo. Algunos estudios experimentales han descrito actividad antioxidante y posibles modificaciones de procesos relacionados con el metabolismo lipídico y la respuesta inflamatoria. No obstante, una proporción considerable de estos hallazgos procede de investigaciones celulares o modelos animales, en los que las formas de administración y las concentraciones utilizadas pueden diferir sustancialmente de las alcanzadas mediante una infusión tradicional. Por ello, sus posibles beneficios para la salud hepática deben interpretarse con prudencia y no extrapolarse como eficacia terapéutica demostrada en seres humanos (González-Castejón et al., 2012).

El diente de león contiene una amplia variedad de metabolitos secundarios distribuidos entre sus hojas y raíces. Entre los principales componentes identificados se encuentran ácidos fenólicos, como el ácido chicórico y el ácido clorogénico, flavonoides, carotenoides, lactonas sesquiterpénicas y triterpenos. La raíz contiene además cantidades relevantes de inulina, un fructano fermentable con propiedades prebióticas. Este componente ha despertado interés por su posible influencia sobre la microbiota intestinal y, de manera indirecta, sobre los procesos metabólicos e inflamatorios que participan en la comunicación entre el intestino y el hígado (González-Castejón et al., 2012; Hughes et al., 2022).

Los compuestos fenólicos presentes en Taraxacum officinale han mostrado actividad antioxidante en estudios bioquímicos y experimentales. Su capacidad para interactuar con especies reactivas y modular procesos de oxidación constituye uno

de los mecanismos propuestos para explicar algunas de las propiedades biológicas atribuidas a la planta. Sin embargo, la actividad antioxidante demostrada en sistemas experimentales no implica necesariamente un efecto terapéutico directo en personas con enfermedad hepática, debido a las diferencias existentes en absorción, metabolismo, biodisponibilidad y concentraciones alcanzadas en los tejidos humanos (González-Castejón et al., 2012; Hughes et al., 2022).

Diversos estudios experimentales han evaluado los efectos del diente de león en modelos de lesión hepática. En determinadas condiciones experimentales, los extractos de la planta han mostrado disminución de algunos indicadores relacionados con la peroxidación lipídica y modificaciones de los sistemas antioxidantes celulares. Estos resultados sugieren que determinados componentes de Taraxacum officinale pueden intervenir en mecanismos relacionados con la respuesta frente al estrés oxidativo. Sin embargo, estos hallazgos proceden fundamentalmente de investigaciones preclínicas y no permiten establecer que el consumo habitual de la planta produzca un efecto hepatoprotector equivalente en seres humanos (Pfingstgraf et al., 2021).

También se han descrito experimentalmente posibles efectos sobre mecanismos relacionados con la respuesta inflamatoria. Estos procesos resultan de interés porque la inflamación metabólica participa en la progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica hacia la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica y, posteriormente, hacia grados variables de fibrosis. No obstante, la identificación de mecanismos antiinflamatorios en modelos celulares o animales no demuestra que el diente de león ejerza una acción antiinflamatoria o antifibrótica clínicamente relevante

en pacientes con enfermedad hepática (Pfingstgraf et al., 2021).

Uno de los componentes de mayor interés nutricional presente en la raíz del diente de león es la inulina. Los fructanos de tipo inulina pueden ser utilizados por determinados microorganismos intestinales y favorecer modificaciones de la composición y actividad metabólica de la microbiota. Su fermentación bacteriana genera metabolitos, entre ellos ácidos grasos de cadena corta, que participan en diferentes procesos relacionados con la integridad de la barrera intestinal, la regulación inmunitaria y el metabolismo energético. Estos mecanismos resultan relevantes para comprender las relaciones fisiológicas existentes entre el intestino y el hígado (Hughes et al., 2022; Tilg et al., 2016).

La alteración de la microbiota intestinal y de la permeabilidad de la barrera intestinal ha sido relacionada con diferentes enfermedades hepáticas metabólicas. Sin embargo, debe distinguirse entre la evidencia existente sobre la microbiota y determinados compuestos prebióticos y la evidencia específica sobre el consumo de diente de león. Aunque la presencia de inulina proporciona una base biológica para estudiar posibles efectos intestinales, actualmente no puede afirmarse que consumir diente de león produzca una modificación clínicamente significativa de la comunicación entre el intestino y el hígado en personas con enfermedad hepática establecida (Tilg et al., 2016).

La evidencia clínica disponible sobre el diente de león y la salud hepática continúa siendo limitada. La mayor parte de la información que sustenta sus posibles propiedades hepatoprotectoras procede de investigaciones experimentales y del uso tradicional de la planta. No existen ensayos clínicos de suficiente calidad que permitan demostrar que su consumo reduce la cantidad de grasa hepática, disminuye

la fibrosis, produce mejoría histológica o reduce las complicaciones clínicas de las enfermedades hepáticas crónicas. Por ello, los resultados obtenidos en modelos experimentales deben diferenciarse claramente de la evidencia necesaria para formular recomendaciones terapéuticas en seres humanos (González-Castejón et al., 2012).

Las recomendaciones clínicas actuales para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica no incluyen el diente de león como tratamiento específico. Las intervenciones con mayor respaldo continúan centrándose en modificaciones sostenidas del estilo de vida, reducción del exceso de peso corporal cuando corresponda, actividad física regular, mejoramiento de la calidad de la alimentación y adecuado control de los factores cardiometabólicos asociados (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Aunque las preparaciones tradicionales de diente de león se han utilizado durante mucho tiempo, ello no significa que todas sus formas de presentación tengan el mismo perfil de seguridad. Los extractos concentrados y otros preparados pueden diferir sustancialmente de una infusión tradicional en la cantidad y concentración de sus componentes. Asimismo, deben considerarse posibles reacciones de hipersensibilidad y las características clínicas individuales antes de utilizar preparados herbales, especialmente cuando existe tratamiento farmacológico concomitante (European Medicines Agency, 2009).

Las personas con antecedentes de alergia a plantas pertenecientes a la familia de las asteráceas pueden presentar reacciones de hipersensibilidad. De igual manera, la utilización de preparados herbales en personas con enfermedades crónicas, tratamientos farmacológicos múltiples o condiciones clínicas complejas requiere una valoración cuidadosa. La

ausencia de evidencia suficiente sobre interacciones y seguridad en determinadas poblaciones constituye una razón adicional para evitar considerar estos productos como tratamientos inocuos simplemente por su origen vegetal (European Medicines Agency, 2009).

Desde una perspectiva basada en la evidencia, el diente de león puede considerarse una planta con diversos componentes bioactivos y con efectos antioxidantes y metabólicos de interés observados principalmente en investigaciones experimentales. Sin embargo, no existe evidencia clínica suficiente para recomendarlo como "limpiador hepático", regenerador del hígado o tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la fibrosis o la cirrosis. Su eventual consumo debe situarse dentro de un enfoque integral de salud y no utilizarse para sustituir las intervenciones nutricionales, metabólicas o médicas con eficacia demostrada (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; González-Castejón et al., 2012).

La evidencia disponible sobre las bebidas e infusiones analizadas muestra que ninguna posee capacidad demostrada para "limpiar", "regenerar" o "desintoxicar" el hígado. La función hepática depende de procesos fisiológicos complejos relacionados con la biotransformación de sustancias, conjugación, transporte, excreción biliar, regulación inmunitaria, metabolismo energético y reparación tisular. Por ello, los posibles efectos de una bebida o infusión deben interpretarse dentro del contexto de la alimentación completa y del estilo de vida, y no como consecuencia de una supuesta acción depurativa aislada (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

Entre las bebidas estudiadas, el café presenta una de las asociaciones epidemiológicas más

consistentes con resultados hepáticos favorables. En cambio, para el té verde y el té negro existen mecanismos biológicos de interés y determinados resultados experimentales y clínicos, pero la evidencia no permite considerarlos tratamientos específicos de una enfermedad hepática. En el caso de plantas utilizadas tradicionalmente en infusión, como el boldo y el diente de león, la evidencia sobre efectos hepatoprotectores continúa siendo predominantemente experimental y resulta insuficiente para formular recomendaciones terapéuticas específicas (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Younossi et al., 2019b).

La evidencia científica sobre las bebidas y preparaciones tradicionalmente relacionadas con la salud hepática presenta diferencias importantes según el producto analizado, el tipo de estudio y los desenlaces evaluados. Mientras algunas bebidas, como el café, cuentan con asociaciones epidemiológicas relativamente consistentes con determinados resultados hepáticos favorables, otras, como el té verde y el té negro, disponen de evidencia clínica más limitada y de un mayor respaldo procedente de estudios experimentales. En el caso del agua, el agua con limón y las infusiones de plantas medicinales como el boldo y el diente de león, resulta especialmente importante distinguir sus funciones fisiológicas o propiedades bioactivas de las afirmaciones sobre supuestos efectos de "limpieza" o "desintoxicación" hepática.

La Tabla 3.2 sintetiza los principales compuestos o componentes de estas bebidas, los mecanismos biológicos propuestos, la evidencia científica disponible y el nivel de respaldo existente para sus posibles efectos sobre la salud hepática, permitiendo diferenciar aquellas asociaciones con mayor sustento científico de las que permanecen principalmente en el ámbito experimental.

Tabla 3.2. Evidencia científica de bebidas relacionadas con salud hepática

Bebida	Principales compuestos bioactivos	Mecanismos hepáticos propuestos	Evidencia científica disponible
Café	Cafeína, ácido clorogénico, cafestol, kahweol, melanoidinas	Modulación del estrés oxidativo, reducción de inflamación, inhibición de activación de células estrelladas hepáticas, posible efecto antifibrótico (Poole et al., 2017).	Estudios observacionales, cohortes prospectivas y metaanálisis muestran asociación con menor riesgo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Poole et al., 2017).
Té verde	Catequinas, especialmente EGCG	Activación Nrf2, reducción de ROS, modulación NF-κB, regulación del metabolismo lipídico y AMPK (Li et al., 2024; Vrentzos et al., 2025).	Ensayos clínicos pequeños muestran cambios modestos en enzimas hepáticas y parámetros metabólicos; evidencia heterogénea (Li et al., 2024; Vrentzos et al., 2025).
Té negro	Teaflavinas, tearubiginas, polifenoles	Actividad antioxidante, regulación inflamatoria, posible modulación del metabolismo lipídico (Musial et al., 2020).	Evidencia principalmente experimental; algunos estudios poblacionales sugieren asociación favorable con salud metabólica (Musial et al., 2020).
Agua	Agua como nutriente esencial	Mantiene hidratación, perfusión, función renal y transporte de metabolitos hidrosolubles	No existe evidencia de que aumentar agua por encima de necesidades fisiológicas reduzca fibrosis o esteatosis hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Agua con limón	Vitamina C, ácido cítrico, flavonoides cítricos	Aporte antioxidante, sustitución de bebidas azucaradas, hidratación hígado (Carr & Maggini, 2017).	No existe evidencia clínica de "detoxificación hepática" ni activación especial del hígado.
Boldo	Boldina, aceites esenciales, polifenoles	Actividad antioxidante experimental, posible modulación inflamatoria (O'Brien et al., 2006).	Estudios principalmente preclínicos; ausencia de ensayos clínicos adecuados en enfermedad hepática.
Diente de león	Ácidos fenólicos, flavonoides, inulina, lactonas sesquiterpénicas	Antioxidante, posible modulación microbiota-intestino-hígado (González-Castejón et al., 2012; Tilg et al., 2016).	Evidencia experimental; falta evidencia clínica en MASLD, fibrosis o cirrosis (González-Castejón et al., 2012).

Actualmente, el café es una de las bebidas con mayor respaldo epidemiológico en relación con resultados favorables para la salud hepática. Diversos estudios observacionales, cohortes y metaanálisis han identificado asociaciones entre su consumo habitual y un menor riesgo de enfermedad hepática crónica, fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Aunque la naturaleza predominantemente observacional de la evidencia impide establecer una relación causal definitiva, la consistencia de estas asociaciones ha permitido considerar el consumo de café compatible con un patrón alimentario saludable, siempre que sea bien tolerado y no existan circunstancias individuales que aconsejen limitarlo (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Poole et al., 2017).

Los posibles efectos favorables asociados con el café parecen responder a la interacción de diferentes componentes bioactivos y mecanismos

biológicos. Entre los procesos estudiados se encuentran la modulación del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria, así como posibles efectos sobre el metabolismo y determinados mecanismos relacionados con la fibrogénesis. Sin embargo, estos hallazgos no permiten considerar el café como un tratamiento de la enfermedad hepática. Su consumo tampoco sustituye las intervenciones fundamentales para modificar el riesgo metabólico y la evolución de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, entre ellas la reducción del exceso de peso corporal, la actividad física regular y el mantenimiento de un patrón alimentario saludable (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Poole et al., 2017).

El té verde y el té negro constituyen otras bebidas de interés debido a su contenido de polifenoles. Las investigaciones experimentales han descrito mecanismos relacionados con la modulación del estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y diferentes componentes del metabolismo energético y lipídico. No obstante, la evidencia clínica es menos consistente que la observada para el café y no permite recomendar ninguna de estas bebidas como tratamiento específico de las enfermedades hepáticas. Por ello, sus posibles beneficios deben interpretarse como parte de un patrón alimentario saludable y no como efectos terapéuticos independientes (Li et al., 2024).

Una consideración especialmente importante es que numerosos estudios experimentales y algunas investigaciones clínicas han utilizado extractos concentrados de catequinas o polifenoles. La exposición obtenida mediante estos preparados no es equivalente a la que se produce después del consumo tradicional de una infusión. Esta distinción también posee implicaciones para la seguridad, debido a que determinados extractos

concentrados de té verde se han relacionado con alteraciones de las enzimas hepáticas y episodios de lesión hepática. Por ello, los resultados obtenidos con extractos no deben trasladarse automáticamente al consumo habitual de té como bebida, ni tampoco debe asumirse que aumentar la concentración de sus componentes bioactivos incrementa necesariamente sus posibles beneficios (European Food Safety Authority, 2018; Mazzanti et al., 2015).

El boldo y el diente de león poseen una larga tradición de utilización y contienen diferentes sustancias con actividades biológicas observadas principalmente en modelos experimentales. Sin embargo, la existencia de actividad antioxidante, antiinflamatoria o metabólica en estudios celulares o animales no demuestra por sí misma un beneficio clínico en personas con enfermedades hepáticas. Actualmente, la evidencia disponible resulta insuficiente para recomendar estas plantas como estrategias de prevención o tratamiento de la esteatosis, la esteatohepatitis, la fibrosis, la cirrosis u otras enfermedades hepáticas crónicas. Esta diferencia entre uso tradicional, plausibilidad biológica y eficacia clínica debe mantenerse claramente establecida al formular recomendaciones sobre productos vegetales (European Medicines Agency, 2016; González-Castejón et al., 2012).

De igual manera, el agua y el agua con limón pueden contribuir a una adecuada hidratación y, en determinadas circunstancias, sustituir bebidas azucaradas de elevada densidad energética. El limón aporta vitamina C, ácido cítrico y diferentes compuestos fenólicos, pero estas características nutricionales no demuestran una capacidad específica para eliminar sustancias tóxicas del hígado. Tampoco existe evidencia de que consumir agua con limón en ayunas active de manera especial los mecanismos hepáticos de biotransformación

o favorezca la regeneración del tejido hepático. Sus posibles ventajas deben atribuirse a su función dentro de la alimentación y la hidratación, y no a propiedades depurativas que no han sido demostradas clínicamente (Carr & Maggini, 2017; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

El concepto comercial de "desintoxicación hepática" puede generar una interpretación equivocada de la fisiología del hígado al sugerir que determinadas sustancias se acumulan en el órgano y pueden eliminarse mediante el consumo de una bebida o preparación específica. El hígado dispone de sistemas especializados y altamente regulados para transformar y facilitar la eliminación de numerosas sustancias. Por ello, la protección de la salud hepática no depende de intervenciones ocasionales destinadas a "limpiar" el órgano, sino de la reducción sostenida de los factores capaces de favorecer el daño metabólico y hepático, entre ellos el exceso de energía, el exceso de peso corporal, el consumo perjudicial de alcohol, la inactividad física y una alimentación de baja calidad nutricional (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

La evidencia revisada permite establecer una jerarquía prudente entre las diferentes bebidas analizadas. El café dispone de las asociaciones epidemiológicas más consistentes con determinados desenlaces hepáticos favorables; el té verde y el té negro contienen compuestos bioactivos de interés, aunque su utilidad terapéutica no está demostrada; el agua y el agua con limón pueden contribuir a la hidratación, pero carecen de una acción específica de "desintoxicación" hepática; y las preparaciones tradicionales de boldo y diente de león presentan una evidencia clínica considerablemente más limitada. Por tanto, ninguna de estas bebidas debe

considerarse un sustituto de las intervenciones dirigidas al patrón alimentario, la actividad física, el control del peso corporal y los factores metabólicos asociados, que continúan constituyendo elementos fundamentales para la protección de la salud hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

3.3. Suplementos y compuestos hepatoprotectores: eficacia, indicaciones y riesgos

El creciente interés por la salud hepática ha favorecido la comercialización y el consumo de suplementos presentados como "hepatoprotectores", "depurativos" o destinados a la "desintoxicación" del hígado. Estos productos pueden contener extractos vegetales, antioxidantes, vitaminas, aminoácidos o combinaciones de diferentes sustancias a las que se atribuye la capacidad de mejorar la función hepática, favorecer la eliminación de compuestos potencialmente nocivos o estimular la regeneración de los hepatocitos. Sin embargo, estas afirmaciones deben analizarse con cautela, ya que numerosos suplementos carecen de ensayos clínicos suficientemente sólidos que demuestren beneficios clínicamente relevantes en personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, fibrosis o cirrosis. Por esta razón, las recomendaciones actuales priorizan las intervenciones cuya eficacia ha sido demostrada y no consideran los suplementos de forma general como sustitutos del tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; European Association for the Study of the Liver, 2019).

El hígado posee una notable capacidad fisiológica de adaptación y regeneración, pero esta propiedad no implica que pueda revertir indefinidamente cualquier

forma de lesión ni que su recuperación pueda estimularse mediante un suplemento determinado. La evolución del daño hepático depende, entre otros factores, de la eliminación o reducción de la causa que lo produce, el estado metabólico del paciente, la situación nutricional y la aplicación del tratamiento específico cuando este se encuentra indicado. En consecuencia, los suplementos no deben sustituir intervenciones fundamentales como la reducción del peso corporal cuando existe exceso ponderal, la práctica regular de actividad física, la disminución o eliminación del consumo de alcohol según la situación clínica, el control adecuado de la diabetes mellitus tipo 2 y otros factores cardiometabólicos, y la adopción sostenida de patrones alimentarios saludables (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

El interés por los suplementos antioxidantes se relaciona con la participación del estrés oxidativo en diferentes mecanismos implicados en la progresión de las enfermedades hepáticas. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, la alteración de la función mitocondrial, la peroxidación lipídica y la activación de mecanismos inflamatorios pueden contribuir a la lesión de los hepatocitos y favorecer procesos relacionados con la fibrogénesis. Esta base fisiopatológica ha impulsado el estudio de sustancias con propiedades antioxidantes, entre ellas la vitamina E, la N-acetilcisteína y diferentes compuestos relacionados con el metabolismo del glutatión. No obstante, la existencia de un mecanismo molecular plausible no constituye por sí misma una demostración de eficacia terapéutica, debido a que los resultados obtenidos experimentalmente no siempre se reproducen con la misma magnitud en seres humanos (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La respuesta clínica a estos compuestos puede estar condicionada por su biodisponibilidad, dosis, formulación, duración del tratamiento, características metabólicas del paciente y heterogeneidad de las enfermedades hepáticas. De esta manera, un efecto antioxidante demostrado en células o animales no permite concluir automáticamente que una sustancia prevenga la progresión de la fibrosis, disminuya las complicaciones clínicas o mejore la supervivencia. La valoración de cualquier suplemento destinado a la salud hepática debe considerar tanto la plausibilidad de sus mecanismos biológicos como la calidad de los ensayos clínicos, la magnitud de los beneficios observados, su seguridad y la relevancia de los desenlaces evaluados (European Association for the Study of the Liver et al., 2024;).

El cardo mariano (Silybum marianum) es una de las plantas medicinales más estudiadas en relación con la salud hepática. Su principal complejo bioactivo es la silimarina, constituida por diferentes flavonolignanos, entre los que destaca la silibina. Su utilización se ha extendido tradicionalmente a diferentes trastornos hepáticos y a situaciones de exposición a sustancias potencialmente hepatotóxicas, circunstancia que ha estimulado numerosas investigaciones dirigidas a esclarecer sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y sus posibles efectos sobre los mecanismos implicados en la fibrogénesis. Sin embargo, debe diferenciarse la actividad farmacológica demostrada experimentalmente de la eficacia clínica necesaria para considerar una sustancia como tratamiento de una enfermedad hepática (Federico et al., 2017).

Los mecanismos propuestos para la silimarina se relacionan principalmente con la regulación del estrés oxidativo y de determinados procesos inflamatorios. Los estudios experimentales han

descrito capacidad para disminuir la peroxidación lipídica, modular la generación de especies reactivas de oxígeno y favorecer la conservación de los sistemas antioxidantes celulares. La silibina también ha sido estudiada por su posible influencia sobre las concentraciones intracelulares de glutatión, cuya función resulta esencial para el mantenimiento del equilibrio oxidativo y la protección de los hepatocitos frente a diferentes formas de estrés celular. Estos mecanismos proporcionan una explicación biológicamente plausible para algunos de los efectos hepatoprotectores observados en modelos experimentales (Federico et al., 2017).

También se han descrito posibles acciones sobre mecanismos relacionados con la inflamación y la fibrogénesis. En modelos experimentales, determinados componentes de la silimarina pueden modular la actividad del factor nuclear kappa B y reducir señales asociadas con la activación de las células estrelladas hepáticas. Estas células desempeñan una función central en la formación y acumulación de matriz extracelular durante el desarrollo de la fibrosis. Asimismo, se han investigado posibles efectos sobre mediadores inflamatorios y sobre la señalización del factor de crecimiento transformante beta, uno de los reguladores relevantes de la respuesta fibrótica. Aunque estos resultados fortalecen la plausibilidad biológica de la silimarina, no permiten asumir que la magnitud de dichos efectos experimentales se reproduzca necesariamente en pacientes con enfermedad hepática crónica (Federico et al., 2017; Polyak et al., 2010).

La evidencia clínica disponible presenta resultados menos concluyentes que los obtenidos en estudios experimentales. Las investigaciones con silimarina han incluido pacientes con diferentes enfermedades hepáticas y han comunicado, en algunos casos,

modificaciones de las concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, así como cambios en determinados parámetros metabólicos o relacionados con el estrés oxidativo. Sin embargo, la interpretación de estos resultados se encuentra limitada por diferencias en las formulaciones utilizadas, las dosis administradas, la duración de las intervenciones, las características de las poblaciones estudiadas y el tamaño de las muestras. Además, una disminución de las enzimas hepáticas no demuestra necesariamente una reducción de la fibrosis ni una modificación de la evolución clínica de la enfermedad (Gillessen & Schmidt, 2020).

En la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la información disponible tampoco permite concluir que la silimarina produzca una reducción clínicamente significativa de la fibrosis o modifique de forma consistente la progresión de la enfermedad. Algunos estudios han descrito cambios favorables en determinadas variables bioquímicas, pero estos resultados no proporcionan evidencia suficiente para situarla entre las intervenciones fundamentales para el tratamiento de esta enfermedad. Las recomendaciones contemporáneas continúan otorgando prioridad al control del peso corporal, la actividad física, la alimentación saludable y el tratamiento de las alteraciones metabólicas asociadas, de acuerdo con las características clínicas de cada paciente (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

Desde el punto de vista de la seguridad, la silimarina suele presentar una tolerabilidad aceptable y los efectos adversos descritos son generalmente leves, con predominio de manifestaciones gastrointestinales. Sin embargo, la valoración de su seguridad no debe limitarse al principio activo. Los suplementos

vegetales pueden presentar diferencias importantes en la composición, concentración y pureza de sus ingredientes, además de posibles problemas de contaminación, adulteración o interacción con medicamentos. Estas características justifican una valoración individualizada, particularmente en pacientes con enfermedades hepáticas avanzadas, múltiples tratamientos farmacológicos o condiciones clínicas que puedan modificar el metabolismo de las sustancias administradas (Federico et al., 2017; Gillessen & Schmidt, 2020).

Por tanto, el cardo mariano constituye un ejemplo representativo de la distancia que puede existir entre una elevada plausibilidad biológica y una evidencia clínica todavía insuficiente para establecer un efecto modificador de la enfermedad. La silimarina posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias respaldadas principalmente por investigaciones experimentales, mientras que los estudios clínicos han mostrado resultados variables y, en general, beneficios modestos sobre determinados marcadores.

No existe evidencia suficientemente robusta para afirmar que prevenga o revierta por sí misma la fibrosis avanzada ni para considerarla una alternativa a las intervenciones terapéuticas de eficacia demostrada. Su posible utilización debe entenderse, por tanto, como complementaria e individualizada, y nunca como sustitución del control metabólico, la alimentación saludable, la actividad física o el tratamiento específico de la causa de la enfermedad hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Federico et al., 2017; Gillessen & Schmidt, 2020).

La valoración científica del cardo mariano requiere diferenciar sus mecanismos biológicos potenciales de los beneficios que han podido demostrarse en la práctica clínica. La silimarina presenta propiedades

antioxidantes, antiinflamatorias y posibles acciones sobre procesos relacionados con la fibrogénesis que cuentan con respaldo principalmente experimental; sin embargo, los resultados clínicos son variables según la enfermedad estudiada, la formulación utilizada y los desenlaces evaluados. Esta diferencia resulta especialmente relevante al analizar su utilización en enfermedades hepáticas crónicas, donde la mejoría de determinados marcadores bioquímicos no necesariamente implica una reducción de la fibrosis o una modificación de la evolución de la enfermedad. La Tabla 3.3 resume los principales mecanismos atribuidos a la silimarina, la evidencia científica disponible para diferentes aplicaciones y el nivel de respaldo alcanzado en cada una de ellas.

Tabla 3.3. Evidencia científica del cardo mariano (silimarina).

Componente o aspecto	Descripción
Silimarina	Mezcla de flavonolignanos, entre ellos silibina, silicristina y silidianina.
Mecanismo propuesto	Actividad antioxidante mediante reducción de especies reactivas de oxígeno, disminución de la peroxidación lipídica y mantenimiento del glutatión intracelular.
Evidencia científica disponible	Los estudios experimentales indican que los flavonolignanos del cardo mariano pueden reducir el daño oxidativo hepatocitario y favorecer mecanismos antioxidantes endógenos (Federico et al., 2017).
Nivel de evidencia	Moderada, sustentada principalmente en evidencia experimental y revisiones clínicas.

Silimarina y regulación inflamatoria	
Mecanismo propuesto	Modulación de vías inflamatorias, entre ellas el factor nuclear kappa B, con posible disminución de mediadores proinflamatorios implicados en la lesión hepática.
Evidencia científica disponible	Estudios preclínicos han descrito efectos antiinflamatorios y protectores frente al daño celular inducido por estrés oxidativo (Polyak et al., 2010).
Nivel de evidencia	Baja-moderada.
Silimarina y fibrosis hepática	
Mecanismo propuesto	Posible inhibición de la activación de las células estrelladas hepáticas y regulación de vías profibróticas relacionadas con el factor de crecimiento transformante beta.
Evidencia científica disponible	Estudios celulares y animales sugieren posibles efectos antifibróticos; sin embargo, la evidencia clínica no confirma una reducción significativa de la fibrosis avanzada en seres humanos (Abenavoli et al., 2018).
Nivel de evidencia	Baja.
Silimarina en hepatitis viral crónica	
Mecanismo propuesto	Reducción del estrés oxidativo asociado con inflamación persistente y posible mejoría de parámetros bioquímicos hepáticos.
Evidencia científica disponible	Algunos estudios han descrito disminución de enzimas hepáticas y mejoría de determinados parámetros clínicos; no se ha demostrado un efecto antiviral ni una modificación clara de la evolución natural de la enfermedad (Loguercio & Festi, 2011).
Nivel de evidencia	Baja-moderada.

Silimarina en enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica	
Mecanismo propuesto	Modulación del estrés oxidativo, el metabolismo lipídico y mecanismos relacionados con la resistencia a la insulina.
Evidencia científica disponible	Ensayos clínicos de pequeño tamaño han descrito cambios favorables en alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y algunos marcadores metabólicos; sin embargo, la heterogeneidad metodológica impide establecer recomendaciones terapéuticas firmes (Abenavoli et al., 2018; Gillessen & Schmidt, 2020).
Nivel de evidencia	Baja.
Seguridad y tolerabilidad	
Consideraciones principales	La silimarina presenta una toxicidad relativa baja, aunque existen posibles problemas relacionados con la variabilidad de concentración, pureza, biodisponibilidad e interacciones farmacológicas.
Evidencia científica disponible	Las revisiones clínicas describen una tolerabilidad general favorable, aunque los suplementos comerciales pueden presentar diferencias importantes en composición y calidad (Abenavoli et al., 2018; Gillessen & Schmidt, 2020).
Nivel de evidencia	Moderada.

La evidencia disponible indica que la silimarina posee mecanismos moleculares compatibles con una posible acción hepatoprotectora, especialmente mediante la modulación del estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y el equilibrio oxidativo celular. Estos efectos se encuentran ampliamente descritos en investigaciones experimentales; sin embargo, su traducción en beneficios clínicos relevantes continúa siendo incierta debido a la heterogeneidad de las formulaciones, las dosis empleadas, las poblaciones

estudiadas y las limitaciones metodológicas de diversos ensayos clínicos. Por tanto, la plausibilidad biológica de la silimarina no debe interpretarse como demostración de un efecto terapéutico sobre la evolución de las enfermedades hepáticas (Federico et al., 2017; Polyak et al., 2010).

En la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, algunos estudios han descrito disminuciones de las aminotransferasas y modificaciones favorables de determinados parámetros metabólicos después de la administración de silimarina. No obstante, estos cambios bioquímicos no demuestran por sí mismos una reducción de la fibrosis, prevención de la cirrosis o disminución de acontecimientos clínicos mayores. La evidencia disponible tampoco permite considerarla una intervención capaz de modificar de manera consistente la historia natural de la enfermedad. En consecuencia, las recomendaciones actuales continúan priorizando la reducción del exceso de peso corporal, la actividad física, una alimentación saludable y el adecuado control de los factores cardiometabólicos asociados (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

La N-acetilcisteína es un derivado acetilado del aminoácido L-cisteína ampliamente utilizado en medicina por su capacidad para incrementar la disponibilidad de cisteína necesaria para la síntesis de glutatión, uno de los principales sistemas antioxidantes intracelulares. Su aplicación clínica mejor establecida corresponde al tratamiento de la intoxicación aguda por paracetamol, situación en la que su administración oportuna puede disminuir considerablemente el riesgo de lesión hepática grave. Esta indicación posee un respaldo científico y clínico muy diferente del que existe para su comercialización o utilización como suplemento

destinado a “desintoxicar” el hígado o prevenir enfermedades hepáticas crónicas (Dekhuijzen, 2004; Samuni et al., 2013).

El interés hepatológico de la N-acetilcisteína se relaciona estrechamente con la función del glutatión en la defensa antioxidante celular. Este tripéptido, constituido por glutamato, cisteína y glicina, interviene en la neutralización de especies reactivas de oxígeno, la conjugación de determinados metabolitos, el mantenimiento del equilibrio oxidativo y la protección de la función mitocondrial. La disponibilidad intracelular de cisteína constituye un elemento importante para su síntesis, por lo que la administración de N-acetilcisteína puede favorecer la reposición de glutatión cuando sus reservas se encuentran disminuidas. Esta propiedad adquiere especial relevancia en situaciones caracterizadas por estrés oxidativo intenso y agotamiento de los mecanismos antioxidantes celulares (Dekhuijzen, 2004; Samuni et al., 2013).

Además de actuar como fuente de cisteína, la N-acetilcisteína presenta acciones antioxidantes indirectas y se han descrito experimentalmente efectos sobre diferentes procesos inflamatorios. Entre los mecanismos estudiados se encuentran la disminución de especies reactivas de oxígeno y de la peroxidación lipídica, así como la modulación de mecanismos de señalización relacionados con el factor nuclear kappa B. Estas propiedades contribuyen a explicar el interés por estudiar la N-acetilcisteína en diferentes situaciones de lesión hepática. Sin embargo, como ocurre con otros antioxidantes, la demostración de efectos moleculares o celulares no permite asumir automáticamente que su administración produzca beneficios clínicamente relevantes en todas las enfermedades en las que interviene el estrés oxidativo (Samuni et al., 2013).

La indicación hepática con evidencia más consolidada es la intoxicación aguda por paracetamol. Cuando este medicamento se administra en cantidades tóxicas, aumenta la formación de N-acetil-p-benzoquinona imina, un metabolito reactivo que normalmente puede ser neutralizado mediante su conjugación con glutatión. En una sobredosis, las reservas hepáticas de glutatión pueden agotarse y el metabolito reactivo comienza a unirse a proteínas celulares, desencadenando alteraciones mitocondriales, estrés oxidativo y necrosis hepatocitaria. Este mecanismo explica por qué la reposición de los sistemas relacionados con el glutatión constituye un objetivo terapéutico fundamental en esta intoxicación (Dekhuijzen, 2004; Heard, 2008).

La administración de N-acetilcisteína favorece la recuperación de las reservas de glutatión y aumenta la capacidad de neutralización del metabolito tóxico. Su eficacia es mayor cuando el tratamiento se inicia tempranamente después de la sobredosis, aunque también puede proporcionar beneficios cuando se administra en fases posteriores, dependiendo de la situación clínica. Esta eficacia demostrada convierte a la N-acetilcisteína en un tratamiento establecido de la intoxicación por paracetamol. Sin embargo, esta indicación específica no debe utilizarse como argumento para atribuirle una capacidad general de "limpieza" o "desintoxicación" del hígado en personas sanas (Heard, 2008).

En las enfermedades hepáticas crónicas, la situación es considerablemente diferente. La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado dentro de un contexto de alteraciones metabólicas que pueden incluir resistencia a la insulina, exceso de adiposidad y disfunción mitocondrial. Debido a la participación

del estrés oxidativo en determinados mecanismos relacionados con la progresión de la lesión hepática, la N-acetilcisteína ha sido investigada como una posible intervención antioxidante complementaria. Sin embargo, la existencia de esta justificación fisiopatológica no equivale a la demostración de eficacia terapéutica (Mantovani et al., 2020).

Algunos estudios de pequeño tamaño han evaluado la N-acetilcisteína, sola o combinada con otros compuestos, y han descrito modificaciones de determinadas variables bioquímicas y marcadores relacionados con el estrés oxidativo. La interpretación de estos resultados requiere cautela debido al reducido tamaño de las muestras, la duración limitada de algunas intervenciones, las diferencias entre los tratamientos estudiados y la ausencia de una evaluación consistente de desenlaces histológicos o clínicos relevantes. En consecuencia, actualmente no existe evidencia suficientemente robusta para recomendar la N-acetilcisteína como tratamiento específico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Mantovani et al., 2020).

La N-acetilcisteína también ha sido estudiada en otros contextos de lesión hepática debido a sus propiedades antioxidantes y a su relación con el metabolismo del glutatión. En enfermedades inflamatorias y virales se han investigado posibles modificaciones de marcadores relacionados con el estrés oxidativo; sin embargo, no existe evidencia que permita atribuirle actividad antiviral directa ni considerarla una terapia capaz de modificar por sí sola la evolución de una hepatitis viral crónica. Este aspecto resulta importante porque una mejoría de determinados parámetros bioquímicos no necesariamente representa control etiológico de la enfermedad ni reducción del riesgo de progresión clínica (Samuni et al., 2013).

Un escenario diferente corresponde a la insuficiencia hepática aguda no causada por paracetamol. En este contexto, algunos estudios han evaluado la administración intravenosa de N-acetilcisteína y han comunicado posibles beneficios en determinados grupos de pacientes, particularmente durante fases tempranas de la insuficiencia hepática aguda. No obstante, estos resultados dependen de las características clínicas, la etiología y la gravedad de la enfermedad, por lo que no deben extrapolarse al tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas ni al uso preventivo del compuesto en la población general (Lee et al., 2009).

La N-acetilcisteína presenta un perfil de seguridad generalmente favorable cuando se administra siguiendo indicaciones y esquemas terapéuticos establecidos. Entre los efectos adversos pueden aparecer náuseas, vómitos y otras molestias gastrointestinales. La administración intravenosa puede ocasionar reacciones anafilactoides, cuya aparición y manejo requieren vigilancia clínica. Estas consideraciones adquieren especial importancia cuando se diferencia el medicamento utilizado bajo indicación médica de los suplementos disponibles comercialmente, cuya utilización puede producirse sin una evaluación adecuada de la necesidad, la dosis, las posibles interacciones o las condiciones clínicas del consumidor (Heard, 2008).

Por tanto, debe establecerse una distinción clara entre una indicación farmacológica respaldada por evidencia y el uso inespecífico de la N-acetilcisteína como supuesto producto hepatoprotector. Su eficacia en la intoxicación por paracetamol constituye una de las aplicaciones mejor establecidas en toxicología clínica, mientras que la evidencia para prevenir o tratar de manera general las enfermedades hepáticas crónicas es mucho más limitada. La capacidad de favorecer la disponibilidad de glutatión

y sus mecanismos antioxidantes proporcionan una sólida plausibilidad biológica, pero no justifican su consumo indiscriminado como método de "desintoxicación" hepática. Su utilización debe responder a indicaciones clínicas concretas y no sustituir las intervenciones dirigidas a las causas y factores de riesgo de la enfermedad hepática (Dekhuijzen, 2004; Mantovani et al., 2020; Samuni et al., 2013).

La evidencia sobre la N-acetilcisteína muestra una diferencia particularmente clara entre sus indicaciones clínicas establecidas y sus posibles aplicaciones como agente hepatoprotector general. Su capacidad para favorecer la disponibilidad de glutatión proporciona una base bioquímica sólida para sus efectos antioxidantes, mientras que su utilidad terapéutica se encuentra firmemente establecida en la intoxicación por paracetamol. En otras enfermedades hepáticas, sin embargo, la evidencia es considerablemente más limitada y no permite extrapolar esta eficacia a la prevención o tratamiento habitual de las enfermedades crónicas. La Tabla 3.4 sintetiza los principales mecanismos atribuidos a la N-acetilcisteína, las aplicaciones hepáticas estudiadas y el nivel de evidencia disponible para cada una de ellas.

Tabla 3.4. N-acetilcisteína (NAC): mecanismos, evidencia clínica, autores y nivel de evidencia.

Componente o aspecto	Descripción
N-acetilcisteína (NAC)	Derivado acetilado del aminoácido L-cisteína que actúa principalmente como precursor para la síntesis intracelular de glutatión reducido (GSH), uno de los principales sistemas antioxidantes celulares.

Mecanismo propuesto	Aumenta la disponibilidad intracelular de cisteína y favorece la síntesis de glutatión reducido (GSH), contribuyendo al mantenimiento del equilibrio redox y de la capacidad antioxidante de los hepatocitos.
Evidencia científica disponible	Estudios fisiológicos y experimentales demuestran que la NAC puede restaurar las reservas celulares de glutatión y contribuir a reducir el estrés oxidativo celular (Dekhuijzen, 2004).
Nivel de evidencia	Alta para el mecanismo bioquímico relacionado con la reposición de glutatión.
NAC en intoxicación por paracetamol	
Mecanismo propuesto	Reposición de las reservas hepáticas de glutatión, favoreciendo la detoxificación del metabolito reactivo N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) y disminuyendo el daño oxidativo y la necrosis hepatocitaria.
Evidencia científica disponible	Ensayos clínicos y amplia experiencia clínica demuestran que la administración oportuna de NAC disminuye significativamente el riesgo de hepatotoxicidad grave y la mortalidad asociada con sobredosis de paracetamol (Prescott et al., 1979; Heard, 2008).
Nivel de evidencia	Alta.
NAC y estrés oxidativo hepático	
Mecanismo propuesto	Reducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminución de la peroxidación lipídica, mantenimiento de los sistemas antioxidantes celulares y posible modulación de vías inflamatorias.
Evidencia científica disponible	Estudios experimentales han demostrado reducción del daño oxidativo celular y efectos sobre mecanismos relacionados con inflamación, estrés oxidativo y homeostasis redox (Samuni et al., 2013).

Nivel de evidencia	Moderada, sustentada principalmente en evidencia experimental y mecanística.
NAC en enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)	
Mecanismo propuesto	Posible mejoría del estrés oxidativo, función mitocondrial y metabolismo hepático, con potencial influencia sobre mecanismos relacionados con resistencia a la insulina y acumulación de lípidos en el hepatocito.
Evidencia científica disponible	Algunos estudios clínicos pequeños han descrito cambios favorables o modestos en aminotransferasas y determinados parámetros metabólicos; sin embargo, la evidencia disponible es limitada y no permite recomendar la NAC como tratamiento estándar de MASLD (Mantovani et al., 2020).
Nivel de evidencia	Baja.
NAC en insuficiencia hepática aguda no relacionada con paracetamol	
Mecanismo propuesto	Modulación del estrés oxidativo, reposición de glutatión y posible mejoría de la perfusión tisular, oxigenación y función hepatocitaria.
Evidencia científica disponible	Ensayos clínicos sugieren un posible beneficio, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática aguda no relacionada con paracetamol que se encuentran en etapas tempranas de encefalopatía; el beneficio no es uniforme en todos los pacientes ni estadios de la enfermedad (Lee et al., 2009).
Nivel de evidencia	Moderada.

Seguridad y tolerabilidad	
Consideraciones principales	La NAC presenta, en general, un perfil de seguridad favorable. La administración oral puede asociarse con náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales, mientras que la administración intravenosa puede ocasionar reacciones anafilactoides, especialmente durante las primeras fases de infusión.
Evidencia científica disponible	La amplia experiencia clínica, particularmente en el manejo de la intoxicación por paracetamol, respalda una tolerabilidad generalmente favorable cuando se administra mediante protocolos establecidos y con monitorización adecuada (Heard, 2008).
Nivel de evidencia	Alta para su uso clínico establecido en intoxicación por paracetamol.

Desde la perspectiva de la medicina basada en evidencia, la N-acetilcisteína presenta una situación claramente diferenciada según su indicación. Su eficacia está sólidamente establecida en la intoxicación por paracetamol, donde constituye una intervención farmacológica específica sustentada por décadas de experiencia clínica. Asimismo, su capacidad para favorecer la disponibilidad de glutatión y contribuir a la defensa antioxidante posee una base bioquímica bien caracterizada. En las enfermedades hepáticas crónicas, por el contrario, los resultados disponibles son insuficientes para recomendarla como tratamiento estándar o como estrategia preventiva de uso general. Tampoco existe fundamento científico para promocionarla como un producto destinado a la "desintoxicación" hepática en personas sanas. La protección del hígado continúa dependiendo fundamentalmente del control o eliminación del agente causal, la reducción de los factores de riesgo metabólico, una alimentación saludable, la actividad física y, cuando existe una enfermedad establecida, el tratamiento

específico correspondiente (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

El glutatión constituye uno de los principales sistemas antioxidantes intracelulares y desempeña una función esencial en la protección del hígado frente al estrés oxidativo. Debido a la intensa actividad metabólica y de biotransformación que caracteriza al tejido hepático, este compuesto participa en la neutralización de especies reactivas de oxígeno, la conjugación de metabolitos potencialmente nocivos y el mantenimiento del equilibrio oxidativo celular. El hígado también desempeña un papel central en la síntesis y regulación del glutatión corporal, por lo que las alteraciones de este sistema pueden repercutir tanto en la defensa antioxidante hepatocitaria como en otros tejidos (Lu, 2013; Meister, 1988).

La relevancia fisiológica del glutatión ha favorecido su comercialización como suplemento al que se atribuyen propiedades "desintoxicantes" o "regeneradoras" del hígado. Sin embargo, es necesario diferenciar su función intracelular, ampliamente demostrada, de los beneficios clínicos que pueden obtenerse mediante su administración como suplemento. La existencia de un antioxidante esencial dentro del hepatocito no implica que aumentar su ingesta produzca proporcionalmente una mayor protección hepática. La absorción, la biodisponibilidad, la distribución tisular y los mecanismos que regulan su síntesis y utilización condicionan la respuesta del organismo y explican por qué la importancia fisiológica del glutatión no debe equipararse automáticamente con eficacia terapéutica (Ballatori et al., 2009; Meister, 1988).

El glutatión es un tripéptido formado por glutamato, cisteína y glicina. Su síntesis intracelular ocurre mediante dos reacciones enzimáticas consecutivas

y depende, entre otros factores, de la disponibilidad de sus aminoácidos constituyentes, particularmente de la cisteína. Esta característica explica el interés por los precursores capaces de favorecer su síntesis cuando existe una disponibilidad limitada. El sistema del glutatión, además, mantiene una relación dinámica entre sus formas reducida y oxidada, lo que permite participar en el control del estado oxidativo celular y responder a variaciones en la producción de especies reactivas (Lu, 2013; Meister, 1988).

En el hígado, el glutatión participa también en procesos de conjugación mediados por las glutatión S-transferasas. Estas enzimas favorecen la unión del glutatión con diferentes compuestos electrofílicos y metabolitos reactivos, facilitando su transformación y posterior eliminación. Este sistema constituye una parte importante de la defensa celular frente a determinadas sustancias endógenas y exógenas, pero no debe interpretarse como una "limpieza" inespecífica del hígado. Se trata de mecanismos bioquímicos regulados que forman parte de la fisiología normal de biotransformación y defensa celular (Lu, 2013).

Las alteraciones del sistema del glutatión adquieren especial importancia durante el estrés oxidativo. En diferentes enfermedades hepáticas pueden producirse desequilibrios entre la generación de especies reactivas y la capacidad de los sistemas antioxidantes para neutralizarlas. La disfunción mitocondrial, la peroxidación lipídica y la activación de procesos inflamatorios pueden contribuir entonces al daño hepatocitario. En este contexto, la disponibilidad y el metabolismo del glutatión forman parte de los mecanismos celulares que intentan limitar la lesión oxidativa, aunque la importancia

relativa de estos procesos varía según la etiología y la fase de la enfermedad (Serviddio et al., 2013).

Los estudios experimentales indican que la conservación o recuperación de las reservas de glutatión puede disminuir determinados indicadores de daño oxidativo y contribuir al mantenimiento de la función mitocondrial. No obstante, estos hallazgos proceden en gran medida de modelos experimentales y no significan que la administración directa de glutatión produzca necesariamente los mismos efectos clínicos en seres humanos. Esta distinción es fundamental porque la respuesta de un sistema antioxidante intracelular depende de múltiples mecanismos metabólicos que no pueden reproducirse simplemente mediante el aumento de la cantidad de antioxidantes ingeridos (Ballatori et al., 2009; Serviddio et al., 2013).

La suplementación oral con glutatión ha generado particular interés debido a las dudas históricas sobre su biodisponibilidad. Durante años se consideró que su degradación en el aparato digestivo podía limitar considerablemente la cantidad disponible para modificar las reservas corporales. Investigaciones posteriores han mostrado que la administración oral mantenida puede aumentar las concentraciones de glutatión en determinados compartimentos corporales. En un ensayo realizado en adultos sanos durante seis meses se observaron incrementos de las concentraciones de glutatión después de su suplementación oral, acompañados de modificaciones en algunos indicadores relacionados con el estado oxidativo (Richie et al., 2015).

Estos resultados demuestran que determinadas formulaciones y esquemas de administración pueden modificar las concentraciones corporales de glutatión, pero no demuestran que la suplementación

prevenga una enfermedad hepática, reduzca la fibrosis o modifique la evolución de una enfermedad hepática crónica establecida. Esta diferencia entre un efecto bioquímico y un beneficio clínico resulta esencial para evitar interpretaciones excesivas de los estudios disponibles. En consecuencia, no existe fundamento suficiente para recomendar la suplementación oral con glutatión como estrategia universal de "desintoxicación" o protección hepática (Richie et al., 2015).

Otra estrategia investigada consiste en proporcionar los aminoácidos necesarios para favorecer la síntesis endógena de glutatión. La N-acetilcisteína adquiere particular relevancia porque aporta cisteína y posee una aplicación clínica consolidada cuando existe agotamiento intenso de las reservas de glutatión, como ocurre en la intoxicación por paracetamol. También se ha estudiado el aporte combinado de glicina y N-acetilcisteína en situaciones caracterizadas por alteraciones del metabolismo del glutatión. Este planteamiento parte de una lógica fisiológica diferente de la administración directa del antioxidante, ya que busca proporcionar sustratos para que las células regulen su propia síntesis (Dekhuijzen, 2004; Meister, 1988).

En este sentido, investigaciones realizadas en adultos mayores han mostrado que la suplementación combinada con glicina y N-acetilcisteína puede favorecer la síntesis de glutatión y modificar determinados indicadores relacionados con el estrés oxidativo y el metabolismo. Estos resultados son de interés para comprender la regulación de los sistemas antioxidantes durante el envejecimiento, pero no constituyen evidencia suficiente para recomendar esta combinación como tratamiento de las enfermedades hepáticas. Los resultados obtenidos en poblaciones con características

metabólicas específicas no deben extrapolarse directamente a pacientes con fibrosis, cirrosis u otras enfermedades hepáticas sin estudios clínicos diseñados específicamente para esas condiciones (Sekhar et al., 2011).

En la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial participan en mecanismos relacionados con la progresión de la lesión hepatocitaria. Las alteraciones del metabolismo del glutatión pueden formar parte de este desequilibrio, lo que proporciona una justificación fisiopatológica para investigar estrategias destinadas a preservar la defensa antioxidante. Sin embargo, una asociación mecanística no demuestra que la suplementación directa con glutatión sea capaz de modificar la evolución de la enfermedad. Actualmente no existe evidencia clínica robusta que demuestre que su administración oral reduzca de manera significativa la fibrosis, produzca una mejoría histológica sostenida o prevenga la progresión hacia formas avanzadas de enfermedad hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Serviddio et al., 2013).

El glutatión administrado por vía oral ha mostrado una tolerabilidad generalmente favorable en los estudios disponibles, aunque la seguridad y eficacia de los productos comerciales también dependen de su formulación, pureza, estabilidad y biodisponibilidad. La ausencia de evidencia clínica suficiente sobre beneficios hepáticos a largo plazo limita la justificación de su utilización preventiva sistemática en personas sanas. Además, la regulación del equilibrio oxidativo es considerablemente más compleja que la simple oposición entre sustancias oxidantes y antioxidantes, debido a que las especies reactivas también intervienen en mecanismos normales de señalización y adaptación celular (Ballatori et al., 2009; Richie et al., 2015).

Por tanto, la importancia fisiológica del glutatión en el hígado está sólidamente establecida, pero esta evidencia no debe confundirse con la eficacia de su suplementación. Mantener una síntesis endógena adecuada depende de la disponibilidad de aminoácidos, del estado nutricional y del funcionamiento de los sistemas metabólicos celulares, mientras que la administración oral puede incrementar determinadas reservas corporales sin que se haya demostrado un efecto terapéutico consistente sobre las enfermedades hepáticas crónicas. Desde una perspectiva clínica, el objetivo no consiste en aumentar indiscriminadamente la exposición a antioxidantes, sino en preservar las condiciones metabólicas y nutricionales que permitan al hepatocito mantener sus propios mecanismos de defensa y tratar de manera específica las causas responsables del daño hepático (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Lu, 2013; Richie et al., 2015).

La evidencia disponible permite establecer una diferencia fundamental entre la función fisiológica del glutatión y los beneficios atribuibles a su administración como suplemento. Su participación en la defensa antioxidante, el mantenimiento del equilibrio oxidativo y la biotransformación de determinados metabolitos se encuentra sólidamente establecida; sin embargo, este respaldo no puede extrapolarse directamente a la suplementación oral ni interpretarse como demostración de un efecto terapéutico sobre las enfermedades hepáticas.

Asimismo, el empleo de precursores destinados a favorecer su síntesis endógena presenta resultados de interés, aunque todavía requiere evidencia clínica específica para determinar su utilidad en diferentes enfermedades del hígado. La Tabla 3.5 sintetiza estas diferencias y permite contrastar el grado de evidencia correspondiente a cada mecanismo e intervención.

Tabla 3.5. Glutatión y salud hepática: mecanismos, evidencia científica y nivel de evidencia.

Intervención o aspecto	Descripción
Glutatión reducido	
Mecanismo hepático propuesto	Participa en la neutralización de especies reactivas de oxígeno, el mantenimiento del equilibrio oxidativo celular y la conjugación de determinados metabolitos mediante las glutatión S-transferasas.
Evidencia científica disponible	Los estudios fisiológicos y bioquímicos establecen que el glutatión constituye uno de los principales sistemas antioxidantes intracelulares y desempeña una función esencial en la protección y el funcionamiento de los hepatocitos (Meister, 1988).
Nivel de evidencia	Alta para su función fisiológica.
Glutatión y biotransformación hepática	
Mecanismo hepático propuesto	Participa en la conjugación de metabolitos reactivos, favoreciendo su transformación y posterior eliminación mediante los sistemas fisiológicos de biotransformación.
Evidencia científica disponible	La evidencia bioquímica y experimental demuestra la participación del glutatión en mecanismos celulares de protección frente a metabolitos reactivos y estrés oxidativo (Lu, 2013).
Nivel de evidencia	Alta para su función fisiológica y bioquímica.
Suplementación oral con glutatión	
Mecanismo propuesto	Puede incrementar las concentraciones de glutatión en determinados compartimentos corporales después de una administración mantenida.

Evidencia científica disponible	Un ensayo realizado en adultos sanos mostró incrementos de las concentraciones corporales de glutatión después de seis meses de suplementación; sin embargo, estos resultados no demuestran prevención ni tratamiento de enfermedades hepáticas (Richie et al., 2015).
Nivel de evidencia	Moderada para el incremento de las concentraciones corporales; insuficiente para establecer un beneficio terapéutico hepático.
Glutatión y estrés oxidativo hepático	
Mecanismo hepático propuesto	Participa en la defensa frente al estrés oxidativo y contribuye a limitar procesos relacionados con la peroxidación lipídica y la alteración de la función mitocondrial.
Evidencia científica disponible	Los estudios experimentales respaldan la importancia del sistema del glutatión en la protección celular y el mantenimiento del equilibrio oxidativo; sin embargo, esta evidencia no demuestra que su suplementación produzca los mismos efectos clínicos (Ballatori et al., 2009).
Nivel de evidencia	Alta para el mecanismo fisiológico; limitada para la suplementación como intervención terapéutica.
Precursores del glutatión: N-acetilcisteína y glicina	
Mecanismo propuesto	El aporte de aminoácidos precursores puede favorecer la síntesis endógena de glutatión cuando su disponibilidad constituye un factor limitante.
Evidencia científica disponible	Estudios realizados en adultos mayores han mostrado que la administración combinada de glicina y N-acetilcisteína puede favorecer la síntesis de glutatión y modificar determinados indicadores relacionados con el estrés oxidativo; estos resultados no demuestran todavía eficacia terapéutica específica en enfermedades hepáticas (Sekhar et al., 2011).

Nivel de evidencia	Moderada para determinados efectos metabólicos y antioxidantes; insuficiente para establecer eficacia terapéutica hepática.

La vitamina E constituye uno de los principales antioxidantes liposolubles del organismo y comprende una familia de ocho compuestos: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. Entre ellos, el alfa-tocoferol es la forma que el organismo humano mantiene preferentemente y la que posee mayor relevancia nutricional. Una de sus funciones fundamentales consiste en proteger los lípidos de las membranas celulares frente a la peroxidación, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados susceptibles al daño oxidativo. Esta propiedad explica su interés en órganos con elevada actividad metabólica, como el hígado, donde el mantenimiento de la integridad de las membranas y del equilibrio oxidativo resulta esencial para la función celular (Traber & Atkinson, 2007).

El interés por la vitamina E en hepatología se relaciona con la participación del estrés oxidativo en la fisiopatología de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y, particularmente, de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. La acumulación de lípidos, las alteraciones mitocondriales, la generación de especies reactivas de oxígeno, la peroxidación lipídica y la respuesta inflamatoria forman parte de una red de mecanismos capaces de contribuir a la lesión hepatocitaria y a la progresión de la enfermedad. Esta base fisiopatológica proporcionó la justificación para investigar si un antioxidante liposoluble como la vitamina E podía producir beneficios histológicos en determinados pacientes (Musso et al., 2010).

La vitamina E actúa principalmente como antioxidante en las membranas celulares, donde puede interrumpir las reacciones en cadena de peroxidación lipídica mediante la neutralización de radicales peroxilo. De esta manera, contribuye a limitar la propagación del daño oxidativo sobre los ácidos grasos poliinsaturados y la generación de productos secundarios derivados de su oxidación. Esta función está bien establecida desde el punto de vista bioquímico y constituye una de las principales razones por las que la vitamina E ha sido investigada en enfermedades caracterizadas por alteraciones del equilibrio oxidativo (Traber & Atkinson, 2007).

Sin embargo, la existencia de un mecanismo antioxidante claramente demostrado no significa que la suplementación produzca beneficios clínicos equivalentes en todos los pacientes con enfermedad hepática. La respuesta depende de las características de la población, el estadio de la enfermedad, las alteraciones metabólicas concomitantes, la dosis y la duración del tratamiento. Esta distinción es especialmente importante porque la evidencia favorable obtenida con vitamina E procede de poblaciones seleccionadas y no permite recomendar su utilización indiscriminada en todas las personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Sanyal et al., 2010).

La evidencia clínica más relevante procede de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado en el que se compararon pioglitazona, vitamina E y placebo en adultos sin diabetes mellitus con esteatohepatitis no alcohólica confirmada histológicamente. La vitamina E se administró a una dosis de 800 unidades internacionales diarias durante 96 semanas. Los resultados mostraron

que una proporción significativamente mayor de los participantes tratados con vitamina E alcanzó el criterio principal de mejoría histológica en comparación con quienes recibieron placebo. También se observaron mejorías en la esteatosis y la inflamación lobulillar, además de reducciones de determinadas enzimas hepáticas (Sanyal et al., 2010).

Un aspecto esencial para interpretar estos resultados es que el beneficio histológico observado no estuvo acompañado de una mejoría estadísticamente significativa de la fibrosis. Por tanto, los hallazgos no permiten afirmar que la vitamina E revierta la fibrosis avanzada ni que prevenga por sí misma la progresión hacia cirrosis. Además, el ensayo fue realizado en una población específica de adultos sin diabetes mellitus y con esteatohepatitis confirmada mediante biopsia, por lo que sus resultados no deben extrapolarse automáticamente a todas las personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Sanyal et al., 2010).

Las recomendaciones clínicas posteriores han mantenido esta necesidad de seleccionar cuidadosamente a los pacientes. La vitamina E ha sido considerada una posible intervención en determinados adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica, pero no constituye un tratamiento universal para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica ni sustituye las intervenciones dirigidas a los factores metabólicos responsables de su desarrollo y progresión. La reducción del exceso de peso corporal, la actividad física regular, la alimentación saludable y el tratamiento de las alteraciones cardiometabólicas continúan ocupando una posición fundamental en el abordaje integral de estos pacientes (Chalasani et al., 2018; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La evidencia debe interpretarse con particular cautela en personas con diabetes mellitus tipo 2, fibrosis avanzada o cirrosis. Los resultados obtenidos en adultos sin diabetes no proporcionan por sí mismos una base suficiente para asumir un beneficio equivalente en estos grupos. Asimismo, no se ha establecido de manera convincente que la suplementación con vitamina E reduzca la fibrosis avanzada o prevenga acontecimientos clínicos mayores, como la descompensación de la cirrosis, el carcinoma hepatocelular o la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática. Por esta razón, cualquier posible utilización debe valorarse dentro del contexto clínico completo del paciente y no como una intervención antioxidante aislada (Chalasani et al., 2018; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La seguridad constituye otro elemento fundamental al considerar la suplementación prolongada con dosis elevadas de vitamina E. La vitamina obtenida mediante alimentos como frutos secos, semillas y aceites vegetales forma parte de una alimentación equilibrada y no debe equipararse con la administración de dosis farmacológicas mediante suplementos. Un metaanálisis clásico planteó la posibilidad de un incremento de la mortalidad por todas las causas asociado con dosis elevadas de vitamina E; sin embargo, la interpretación de este hallazgo ha sido objeto de debate debido a las características de los estudios incluidos, las poblaciones analizadas y las diferencias en las dosis utilizadas (Miller et al., 2005).

La evaluación de seguridad de los suplementos antioxidantes también debe considerar que la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados no está exenta de posibles efectos adversos. La vitamina E puede influir sobre

mecanismos relacionados con la coagulación y aumentar el riesgo de sangrado en determinadas circunstancias, aspecto particularmente relevante en personas que reciben medicamentos anticoagulantes o presentan trastornos de la coagulación. Además, revisiones amplias sobre la suplementación con antioxidantes no respaldan la idea de que aumentar indiscriminadamente su consumo mediante suplementos produzca una reducción general de la mortalidad o de las enfermedades crónicas (Bjelakovic et al., 2012).

Debe distinguirse, por tanto, entre la vitamina E obtenida como parte de los alimentos y su administración aislada en dosis farmacológicas. Los frutos secos, semillas, aceites vegetales y otros alimentos que aportan vitamina E también contienen ácidos grasos insaturados, fibra, minerales y numerosos compuestos bioactivos. Su consumo se integra en patrones alimentarios cuya relación con la salud metabólica y cardiovascular no puede atribuirse a un solo micronutriente. Un ejemplo es el patrón alimentario mediterráneo, cuya evidencia favorable procede de la interacción de múltiples componentes dietéticos y no de la suplementación aislada con vitamina E (Estruch et al., 2018).

Desde la perspectiva de la medicina basada en evidencia, la vitamina E ocupa una posición particular entre los antioxidantes estudiados en hepatología porque dispone de evidencia procedente de ensayos clínicos que demuestra mejoría de determinados parámetros histológicos en una población seleccionada. Sin embargo, este beneficio no equivale a una demostración de reversión de la fibrosis ni justifica su utilización universal en todas las personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. La decisión de utilizarla debe considerar las características

individuales, la evidencia correspondiente al grupo clínico del paciente y los posibles riesgos de la suplementación prolongada. El objetivo terapéutico no consiste en administrar antioxidantes con la finalidad inespecífica de "limpiar" el hígado, sino en seleccionar intervenciones cuya relación entre beneficios y riesgos haya sido demostrada para una situación clínica concreta y siempre dentro del manejo integral de la enfermedad hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Sanyal et al., 2010).

La evidencia científica sobre la vitamina E en la enfermedad hepática muestra que su nivel de respaldo varía considerablemente según el aspecto evaluado. Su función como antioxidante liposoluble y protector de las membranas celulares frente a la peroxidación lipídica se encuentra bien establecida desde el punto de vista fisiológico. En el ámbito clínico, los resultados más favorables se han observado en determinados adultos sin diabetes mellitus y con esteatohepatitis confirmada, en quienes la administración de vitamina E ha producido mejorías de algunos parámetros histológicos.

Sin embargo, estos hallazgos no pueden extrapolarse a todas las personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y tampoco demuestran una reducción significativa de la fibrosis avanzada. Además, la utilización prolongada de dosis elevadas requiere valorar posibles efectos adversos y las características individuales del paciente. La Tabla 3.6 resume estas diferencias y permite distinguir entre la solidez del mecanismo antioxidante, la evidencia clínica obtenida en poblaciones seleccionadas y las limitaciones que persisten respecto a su eficacia antifibrótica y su seguridad a largo plazo.

Tabla 3.6. Vitamina E y enfermedad hepática: mecanismos, evidencia clínica, autores y nivel de evidencia.

Componente o aspecto	Descripción
Vitamina E (α-tocoferol)	Vitamina liposoluble con importante actividad antioxidante. El α-tocoferol constituye una de las principales formas biológicamente activas de vitamina E en el organismo.
Mecanismo propuesto	Actúa como antioxidante liposoluble capaz de interrumpir las reacciones en cadena de peroxidación lipídica, protegiendo los ácidos grasos poliinsaturados y las membranas celulares frente al daño producido por radicales libres y especies reactivas de oxígeno.
Evidencia científica disponible	Estudios fisiológicos y bioquímicos describen un papel fundamental de la vitamina E en la defensa antioxidante celular y en la protección de las membranas frente a la oxidación lipídica (Traber & Atkinson, 2007).
Nivel de evidencia	Alta para el mecanismo antioxidante bioquímico.
Vitamina E en MASH sin diabetes	
Mecanismo propuesto	Reducción del estrés oxidativo y de la peroxidación lipídica, con posible disminución de la inflamación y del daño hepatocitario asociados con la esteatohepatitis metabólica.
Evidencia científica disponible	El ensayo clínico PIVENS mostró que el tratamiento con vitamina E produjo una mejoría histológica y una mayor resolución de la esteatohepatitis en comparación con placebo en adultos con esteatohepatitis sin diabetes (Sanyal et al., 2010).
Nivel de evidencia	Alta para mejoría histológica en la población estudiada.

Vitamina E y fibrosis hepática	
Mecanismo propuesto	La disminución del estrés oxidativo y del daño hepatocitario podría reducir señales inflamatorias y profibróticas relacionadas con la activación de células estrelladas hepáticas y el depósito de matriz extracelular.
Evidencia científica disponible	Aunque se han observado mejorías en algunos parámetros histológicos de la esteatohepatitis, no se ha demostrado de manera consistente una reducción significativa de la fibrosis hepática avanzada mediante suplementación con vitamina E (Sanyal et al., 2010).
Nivel de evidencia	Baja-moderada.
Vitamina E en MASLD con diabetes	
Mecanismo propuesto	Potencial disminución del estrés oxidativo y de la lipoperoxidación, con posibles efectos indirectos sobre mecanismos metabólicos e inflamatorios asociados con la resistencia a la insulina.
Evidencia científica disponible	La evidencia disponible es limitada y no permite establecer el uso rutinario de vitamina E como tratamiento general para pacientes con MASLD y diabetes; las recomendaciones clínicas deben considerar las características de la población y la relación beneficio-riesgo (Chalasani et al., 2018).
Nivel de evidencia	Baja.
Vitamina E en dosis elevadas y uso prolongado	
Mecanismo propuesto	Aunque conserva sus propiedades antioxidantes, la administración de dosis elevadas puede interferir con mecanismos relacionados con la coagulación y producir efectos sistémicos no deseados.
Evidencia científica disponible	Algunos metaanálisis han planteado posibles riesgos asociados con el consumo prolongado de dosis elevadas de vitamina E, aunque la magnitud y relevancia clínica del riesgo pueden depender de la dosis, la población estudiada y las comorbilidades (Miller et al., 2005; Bjelakovic et al., 2012).

Nivel de evidencia	Moderada.
Seguridad y tolerabilidad	
Consideraciones principales	En cantidades nutricionales habituales, la vitamina E presenta buena tolerabilidad. Sin embargo, el empleo de suplementos en dosis farmacológicas elevadas y durante periodos prolongados requiere precaución, particularmente en personas con trastornos de coagulación o que utilizan medicamentos anticoagulantes o antiagregantes.
Evidencia científica disponible	La evidencia disponible respalda diferenciar claramente la ingesta dietética habitual de vitamina E de la suplementación farmacológica a dosis elevadas, debido a que los posibles efectos adversos se han descrito principalmente con dosis altas y uso prolongado (Miller et al., 2005; Bjelakovic et al., 2012).
Nivel de evidencia	Moderada.

En los últimos años, el concepto de "desintoxicación hepática" se ha convertido en uno de los mensajes más difundidos en la promoción de productos naturales, suplementos y programas alimentarios comerciales. Estas estrategias suelen partir de la premisa de que el hígado acumula "toxinas" procedentes de la alimentación, la contaminación ambiental, los medicamentos u otras exposiciones y que, por tanto, necesita someterse periódicamente a una "limpieza" mediante ayunos, jugos, infusiones, suplementos herbales o dietas restrictivas. Esta interpretación carece de una base fisiológica adecuada y simplifica procesos metabólicos complejos que el organismo realiza de manera continua. La evidencia disponible tampoco demuestra que los programas comerciales de desintoxicación eliminen de manera general sustancias tóxicas del organismo o produzcan beneficios hepáticos clínicamente relevantes (Klein & Kiat, 2015; Liska, 1998).

El hígado no funciona como un depósito pasivo en el que se acumulan indefinidamente sustancias que posteriormente deben ser expulsadas mediante intervenciones externas. Es un órgano metabólicamente activo que transforma de manera continua numerosos compuestos endógenos y exógenos mediante sistemas enzimáticos regulados. Lo que popularmente se denomina "desintoxicación hepática" corresponde, en términos científicos, a procesos de biotransformación, transporte y excreción que modifican las características químicas de numerosos compuestos y favorecen su eliminación. Tradicionalmente, estas reacciones se han organizado con fines didácticos en fases, aunque en el organismo no constituyen una secuencia rígida ni todos los compuestos atraviesan necesariamente cada una de ellas (Liska, 1998).

Fase I: oxidación, reducción e hidrólisis

La primera fase comprende reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis que modifican químicamente numerosos compuestos. Entre los sistemas enzimáticos más relevantes se encuentra la superfamilia del citocromo P450, cuyas enzimas se localizan principalmente en el retículo endoplasmático de los hepatocitos y participan en el metabolismo de numerosos medicamentos, sustancias ambientales y compuestos endógenos. Estas transformaciones pueden inactivar una sustancia, facilitar su posterior metabolismo o, en determinadas circunstancias, generar productos con mayor reactividad química (Liska, 1998).

Por esta razón, la primera fase no debe describirse simplemente como una etapa destinada a "eliminar toxinas". Algunas reacciones pueden producir intermediarios reactivos capaces de interactuar con proteínas, lípidos u otras estructuras celulares cuando no son adecuadamente neutralizados. Los sistemas antioxidantes y las posteriores reacciones

de conjugación contribuyen a limitar este riesgo. El glutatión desempeña una función especialmente importante en la defensa frente a determinados metabolitos reactivos, mientras que otras enzimas antioxidantes participan en el mantenimiento del equilibrio oxidativo celular. La biotransformación hepática debe entenderse, por tanto, como una red coordinada de procesos metabólicos y no como un mecanismo lineal de limpieza (Liska, 1998).

Fase II: conjugación y facilitación de la eliminación

La segunda fase comprende diferentes reacciones de conjugación mediante las cuales determinadas sustancias o sus metabolitos se unen a moléculas endógenas. Entre estos procesos se encuentran la conjugación con glutatión, la glucuronidación, la sulfatación, la acetilación y la metilación. Estas transformaciones pueden modificar la actividad biológica y las propiedades fisicoquímicas de los compuestos y, en numerosos casos, favorecer su posterior eliminación. Sin embargo, tampoco debe asumirse que todas las reacciones de esta fase producen necesariamente una "neutralización" absoluta, ya que sus consecuencias dependen del compuesto y de la vía metabólica implicada (Liska, 1998).

En estas reacciones participan diversas familias de enzimas, entre ellas las glutatión S-transferasas, las uridina difosfato glucuronosiltransferasas y las sulfotransferasas. Su funcionamiento forma parte de la fisiología normal del organismo y no requiere programas periódicos de "limpieza" en una persona con función hepática conservada. La nutrición puede contribuir al mantenimiento de estos sistemas mediante un aporte adecuado de energía, proteínas, aminoácidos, vitaminas, minerales y otros componentes dietéticos. No obstante, este efecto nutricional debe interpretarse como soporte

de los procesos metabólicos normales y no como una aceleración inespecífica de la eliminación de supuestas toxinas acumuladas (Hodges & Minich, 2015).

Fase III: transporte y excreción

Una vez que determinados compuestos han sido transformados o conjugados, diferentes proteínas transportadoras participan en su desplazamiento a través de las membranas celulares y facilitan su eliminación por vías como la bilis o la orina. Esta etapa completa, para numerosas sustancias, el proceso iniciado por las reacciones metabólicas anteriores. Su eficiencia depende de múltiples factores, entre ellos las características químicas del compuesto, la función hepatocitaria, el transporte canalicular, la función renal y la integridad de los mecanismos de excreción. Por ello, hablar simplemente de "expulsar toxinas" oculta la complejidad de los sistemas fisiológicos encargados del metabolismo y eliminación de sustancias (Liska, 1998).

Los programas comerciales denominados "detox" suelen combinar ayuno, jugos de frutas o verduras, infusiones, suplementos herbales y restricciones importantes de alimentos. A pesar de su popularidad, la evidencia clínica que respalda estas intervenciones es escasa. Una revisión crítica de las denominadas dietas de desintoxicación encontró una notable falta de ensayos clínicos rigurosos y señaló que la evidencia disponible no permite demostrar que estos programas eliminen sustancias tóxicas específicas o produzcan beneficios sostenidos sobre la salud. Entre las principales limitaciones de los estudios existentes se encuentran muestras pequeñas, diseños metodológicos débiles y ausencia de resultados clínicos suficientemente robustos (Klein & Kiat, 2015).

La posible pérdida rápida de peso observada durante algunos de estos programas tampoco debe

interpretarse como evidencia de “limpieza” hepática. Una reducción brusca de la ingesta energética puede disminuir temporalmente el peso corporal debido a cambios en las reservas de glucógeno, agua corporal, contenido intestinal y tejido corporal. Cuando la intervención no modifica de forma sostenible los hábitos alimentarios y el estilo de vida, estos cambios pueden desaparecer después de retornar al patrón habitual. Además, las dietas excesivamente restrictivas pueden comprometer el aporte de energía y nutrientes, circunstancia especialmente preocupante en personas con enfermedad hepática avanzada, en quienes la desnutrición y la pérdida de masa muscular se asocian con resultados clínicos desfavorables (Klein & Kiat, 2015; Plauth et al., 2019).

El consumo de frutas y verduras constituye una parte importante de un patrón alimentario saludable, pero esta realidad nutricional no demuestra que los denominados “jugos verdes” posean una capacidad específica para limpiar el hígado. Al procesar frutas y verduras para obtener jugos puede disminuirse considerablemente el contenido de fibra presente en el alimento entero, dependiendo del método utilizado, mientras que los azúcares quedan disponibles en una matriz diferente. El consumo de los alimentos enteros conserva su estructura y su fibra y puede contribuir a la saciedad y a diferentes efectos gastrointestinales y metabólicos. Por ello, los posibles beneficios de frutas y verduras deben atribuirse a su valor nutricional y a su integración en un patrón alimentario adecuado, no a una supuesta eliminación acelerada de toxinas (Slavin & Lloyd, 2012).

Una distinción similar debe realizarse respecto al ayuno. Diferentes modalidades de restricción temporal de la alimentación han sido estudiadas por sus posibles efectos sobre el peso corporal

y determinados parámetros metabólicos. Sin embargo, estas investigaciones no demuestran que el ayuno actúe mediante una "limpieza" del hígado. Sus posibles efectos dependen principalmente de modificaciones en la ingesta energética, el metabolismo de los sustratos y otros mecanismos fisiológicos, y su utilidad debe evaluarse según las características de la persona y el contexto clínico (Tinsley & La Bounty, 2015).

En las personas con enfermedad hepática avanzada, particularmente aquellas con cirrosis, los períodos prolongados sin alimentación pueden resultar contraproducentes. Estos pacientes presentan alteraciones metabólicas que favorecen un estado catabólico durante el ayuno y pueden desarrollar o agravar la pérdida de masa muscular. Por esta razón, las recomendaciones nutricionales para la enfermedad hepática avanzada conceden especial importancia a evitar períodos excesivamente prolongados de ayuno y a garantizar un aporte adecuado de energía y proteínas. La utilización de restricciones alimentarias extremas con fines de "desintoxicación" puede entrar, por tanto, en contradicción directa con las necesidades nutricionales de algunos pacientes con enfermedad hepática (Plauth et al., 2019).

La diferencia fundamental radica en distinguir entre apoyar la función fisiológica del hígado y atribuir a una intervención la capacidad de "limpiarlo". Una alimentación nutricionalmente adecuada, el mantenimiento de un peso corporal saludable, la actividad física, la reducción de exposiciones hepatotóxicas evitables y el tratamiento de las enfermedades existentes contribuyen a preservar la salud hepática. Ninguna de estas medidas actúa porque extraiga periódicamente toxinas acumuladas, sino porque favorece condiciones metabólicas y clínicas compatibles con el funcionamiento normal

del órgano. En consecuencia, la biotransformación hepática constituye un proceso fisiológico permanente y altamente regulado, mientras que el concepto comercial de "detoxificación" mediante dietas, jugos o suplementos no dispone de evidencia suficiente que justifique las afirmaciones con las que habitualmente se promociona (Klein & Kiat, 2015; Liska, 1998).

3.4. Mitos, prácticas populares y falsas promesas sobre la salud hepática

El concepto comercial de "limpiar el hígado" mediante dietas de desintoxicación no corresponde a la fisiología humana ni describe adecuadamente los mecanismos mediante los cuales el organismo transforma y elimina diferentes sustancias. El hígado dispone de sistemas especializados de biotransformación, transporte y excreción que funcionan continuamente y cuya actividad depende del estado metabólico, nutricional y funcional del organismo. Por ello, preservar la salud hepática no requiere realizar "limpiezas" periódicas, sino mantener condiciones que favorezcan el funcionamiento fisiológico del órgano.

Desde una perspectiva preventiva y terapéutica, estas condiciones incluyen una alimentación equilibrada basada predominantemente en alimentos mínimamente procesados, un aporte adecuado de proteínas y fibra, el consumo habitual de frutas y vegetales, la actividad física regular y el mantenimiento de un peso corporal saludable. También resulta fundamental reducir o evitar exposiciones capaces de producir lesión hepática, particularmente el consumo perjudicial de alcohol y el uso innecesario de sustancias potencialmente hepatotóxicas. En personas con enfermedad hepática establecida, estas medidas deben adaptarse a la situación clínica y complementarse con el tratamiento específico de la

causa y de las alteraciones metabólicas asociadas (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Plauth et al., 2019).

La evidencia científica disponible respalda, por tanto, estrategias preventivas y terapéuticas sustentadas en patrones alimentarios saludables, actividad física y control de los factores de riesgo, mientras que las denominadas dietas de desintoxicación carecen de evidencia clínica suficiente para demostrar los efectos que habitualmente se les atribuyen (Klein & Kiat, 2015). Esta diferencia entre las afirmaciones comerciales y el conocimiento científico resulta particularmente importante para evitar que conceptos como "limpieza" o "eliminación de toxinas" sustituyan explicaciones fisiológicas más precisas o conduzcan a intervenciones innecesarias y potencialmente perjudiciales. La Tabla 3.7 contrasta algunas de las afirmaciones más frecuentes sobre las dietas de desintoxicación con la evidencia disponible y la conclusión que puede establecerse a partir de ella.

Tabla 3.7. Dietas de desintoxicación y salud hepática: afirmaciones comerciales frente a la evidencia científica.

Afirmación o aspecto	Descripción
"El hígado acumula toxinas que deben eliminarse mediante dietas de desintoxicación"	
Evidencia científica disponible	El hígado participa continuamente en procesos de biotransformación, conjugación, transporte y excreción de numerosos compuestos. Estos mecanismos forman parte de su fisiología normal y no corresponden a un proceso periódico de "limpieza" (Liska, 1998).

Conclusión basada en la evidencia	Un hígado con función conservada no requiere protocolos periódicos de “limpieza” para realizar sus funciones normales de biotransformación.
Respaldo de la conclusión	Alto para los mecanismos fisiológicos de biotransformación.
“Los programas de desintoxicación eliminan toxinas acumuladas”	
Evidencia científica disponible	La literatura disponible presenta importantes limitaciones metodológicas y no proporciona evidencia clínica sólida de que estos programas produzcan una eliminación general o acelerada de sustancias tóxicas del organismo (Klein & Kiat, 2015).
Conclusión basada en la evidencia	No existe evidencia suficiente para atribuir a los programas comerciales de desintoxicación una capacidad específica de eliminación de supuestas toxinas acumuladas.
Respaldo de la conclusión	Limitado por la escasez y calidad de los estudios clínicos disponibles.
“Los jugos verdes limpian el hígado”	
Evidencia científica disponible	Las frutas y los vegetales aportan fibra, vitaminas, minerales y diversos compuestos bioactivos cuando forman parte de una alimentación saludable, pero esta evidencia nutricional no demuestra una acción específica de “limpieza” hepática (Slavin & Lloyd, 2012).
Conclusión basada en la evidencia	Los posibles beneficios corresponden al valor nutricional de frutas y vegetales y a su integración en un patrón alimentario saludable, no a una capacidad demostrada de “limpiar” el hígado.
Respaldo de la conclusión	Moderado para los beneficios nutricionales; insuficiente para una acción específica de “limpieza hepática”.

“El ayuno prolongado regenera el hígado”	
Evidencia científica disponible	En pacientes con enfermedad hepática avanzada, los períodos prolongados sin alimentación pueden favorecer el catabolismo y agravar la pérdida de masa muscular, por lo que las recomendaciones nutricionales buscan evitar períodos excesivos de ayuno (Plauth et al., 2019).
Conclusión basada en la evidencia	El ayuno prolongado no debe recomendarse como estrategia general de regeneración o “limpieza” hepática y puede resultar contraproducente en determinados pacientes.
Respaldo de la conclusión	Moderado, especialmente en el contexto de enfermedad hepática avanzada.
“Los suplementos de desintoxicación mejoran la función hepática”	
Evidencia científica disponible	No existe evidencia clínica robusta que demuestre un beneficio general de los productos comercializados como suplementos de “desintoxicación” hepática, y las formulaciones utilizadas son heterogéneas (Klein & Kiat, 2015).
Conclusión basada en la evidencia	No deben considerarse tratamientos de las enfermedades hepáticas ni sustituir intervenciones preventivas o terapéuticas con eficacia establecida.
Respaldo de la conclusión	Evidencia clínica insuficiente para demostrar eficacia de estos productos.

El consumo de hígado animal, principalmente de res, pollo o cerdo, se ha asociado tradicionalmente con una elevada densidad nutricional y, en algunas culturas, con la idea de que este alimento puede “fortalecer” el hígado humano. Esta creencia responde fundamentalmente a un razonamiento por analogía, según el cual consumir un determinado órgano produciría beneficios específicos sobre el órgano equivalente en el ser humano. Desde el punto de vista fisiológico, no existe evidencia que sustente esta relación. Los nutrientes presentes en el hígado animal son digeridos, absorbidos y metabolizados como los procedentes de otros

alimentos y no se dirigen selectivamente al tejido hepático para regenerarlo o mejorar de manera específica su funcionamiento.

Desde una perspectiva nutricional, el hígado animal constituye un alimento de elevada densidad de micronutrientes. Aporta cantidades importantes de vitamina A preformada, vitamina B12, hierro, cobre, folato, colina y proteínas de alto valor biológico, aunque las concentraciones pueden variar según la especie animal y la porción consumida. Esta composición explica que cantidades relativamente pequeñas puedan proporcionar una proporción considerable de las necesidades de determinados nutrientes. Al mismo tiempo, la elevada concentración de algunos de ellos obliga a diferenciar entre el valor nutricional de un consumo adecuado y los posibles riesgos derivados de una ingesta excesiva o demasiado frecuente (Gibson et al., 2018; United States Department of Agriculture, 2026).

La vitamina A preformada constituye uno de los componentes que requiere mayor atención. Este micronutriente participa en la visión, la función inmunitaria, la reproducción, la diferenciación celular y la regulación de numerosos procesos biológicos. En los alimentos de origen animal se encuentra fundamentalmente como retinol y ésteres de retinilo, mientras que determinados alimentos vegetales aportan carotenoides con actividad de provitamina A. El hígado animal presenta concentraciones especialmente elevadas de vitamina A preformada porque el hígado constituye uno de los principales lugares de almacenamiento de este nutriente en el organismo (Penniston & Tanumihardjo, 2006; United States Department of Agriculture, 2026).

Esta característica explica por qué el consumo de hígado no debe interpretarse bajo la premisa de que una mayor cantidad proporcionará necesariamente un mayor beneficio. A diferencia de la conversión

regulada de los carotenoides con actividad de provitamina A, una ingesta excesiva y sostenida de vitamina A preformada puede ocasionar toxicidad. La exposición crónica a cantidades elevadas se ha relacionado con manifestaciones como alteraciones cutáneas, cefalea, náuseas, dolor óseo y anomalías hepáticas. En situaciones de toxicidad prolongada pueden aparecer alteraciones histológicas del hígado y fibrosis, lo que demuestra la paradoja de que un alimento considerado popularmente "bueno para el hígado" puede convertirse en una fuente de riesgo cuando se consume en cantidades excesivas (Penniston & Tanumihardjo, 2006).

El hígado humano desempeña una función central en el almacenamiento de vitamina A, principalmente mediante depósitos de ésteres de retinilo asociados a las células estrelladas hepáticas. Cuando existe una exposición excesiva y prolongada a vitamina A preformada, la capacidad normal de almacenamiento y regulación puede alterarse y aparecer hepatotoxicidad. Por esta razón, no resulta apropiado recomendar el consumo frecuente de grandes cantidades de hígado animal con la finalidad de "regenerar" o proteger el hígado. La cantidad y frecuencia deben valorarse dentro del patrón alimentario general y considerando también la posible utilización simultánea de suplementos que contengan vitamina A (Penniston & Tanumihardjo, 2006).

Durante el embarazo, esta consideración adquiere una relevancia particular. La vitamina A es indispensable para el desarrollo embrionario normal, pero una exposición excesiva a vitamina A preformada puede producir efectos teratogénicos. En consecuencia, debe prestarse especial atención tanto a los suplementos que contienen retinol como a los alimentos excepcionalmente ricos en vitamina A preformada. Esta precaución no debe extenderse

de la misma manera a los carotenoides procedentes de frutas y verduras, debido a que su conversión a vitamina A está regulada por el organismo y presentan un perfil de seguridad diferente al del consumo excesivo de retinol preformado (European Food Safety Authority, 2015; Penniston & Tanumihardjo, 2006).

La creencia de que las personas con enfermedad hepática deberían consumir hígado animal para "ayudar" o "fortalecer" su propio hígado tampoco dispone de fundamento científico general. Las necesidades nutricionales de estos pacientes dependen de la etiología, el estadio de la enfermedad, el estado nutricional, la composición corporal y la presencia de complicaciones. En la enfermedad hepática crónica, aspectos como garantizar un aporte energético suficiente, mantener una ingesta adecuada de proteínas, prevenir o tratar la pérdida de masa muscular y corregir deficiencias nutricionales poseen una relevancia clínica mucho mayor que la incorporación de un alimento específico al que se atribuyan propiedades regeneradoras (European Association for the Study of the Liver, 2019; Plauth et al., 2019).

También existen situaciones clínicas en las que la elevada concentración de determinados micronutrientes del hígado animal requiere especial consideración. Un ejemplo es la enfermedad de Wilson, caracterizada por una alteración hereditaria del metabolismo del cobre y su acumulación en diferentes tejidos, particularmente en el hígado y el sistema nervioso. Debido a que el hígado animal puede contener cantidades importantes de cobre, su consumo debe valorarse dentro de las recomendaciones dietéticas específicas para estos pacientes. De manera similar, las personas que reciben suplementos de vitamina A o presentan circunstancias que aumenten el riesgo de

acumulación de este micronutriente requieren una valoración individual antes de incorporar cantidades elevadas de hígado animal a su alimentación.

Por tanto, considerar el hígado animal como un alimento que "fortalece el hígado" confunde su elevada densidad nutricional con una propiedad hepatoprotectora específica que no ha sido demostrada. Puede constituir una fuente importante de proteínas, hierro, vitamina B12, folato, colina, cobre y vitamina A dentro de determinados patrones alimentarios, pero sus beneficios dependen de las necesidades nutricionales de la persona, la cantidad ingerida y la frecuencia de consumo. Su elevado contenido de vitamina A preformada y de algunos minerales demuestra, además, que un alimento nutricionalmente denso no necesariamente debe consumirse en grandes cantidades. La recomendación científicamente adecuada consiste en valorar el hígado animal como un alimento con características nutricionales particulares, no como un tratamiento para regenerar, limpiar o fortalecer el hígado humano (European Association for the Study of the Liver, 2019; Penniston & Tanumihardjo, 2006; United States Department of Agriculture, 2026).

La colina constituye un nutriente esencial que participa en diferentes procesos metabólicos, entre ellos la síntesis de fosfatidilcolina, componente fundamental de las membranas celulares y necesario para el ensamblaje y la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. Este mecanismo contribuye a la exportación de triglicéridos desde el hígado hacia otros tejidos y explica por qué una disponibilidad insuficiente de colina puede alterar el metabolismo lipídico hepático. El hígado animal constituye una fuente dietética de este nutriente, aunque su presencia no confiere al alimento una propiedad específica de "limpieza" o regeneración hepática (Zeisel & da Costa, 2009).

La deficiencia de colina puede favorecer la acumulación de grasa en el hígado y producir alteraciones hepáticas, efecto observado tanto en investigaciones experimentales como en estudios nutricionales realizados en seres humanos. No obstante, la relación entre la ingesta de colina y la salud hepática es compleja y está condicionada por factores como el sexo, las características genéticas, el estado hormonal, las necesidades metabólicas y la alimentación habitual. Por ello, reconocer la importancia fisiológica de la colina no significa que aumentar indiscriminadamente su consumo produzca una protección proporcional frente a las enfermedades hepáticas (Zeisel & da Costa, 2009).

El valor del hígado animal como fuente de colina debe interpretarse, por tanto, dentro de su composición nutricional general. Su consumo puede contribuir al aporte de este y otros nutrientes esenciales, pero no existe fundamento para atribuirle una acción selectiva sobre la regeneración o "desintoxicación" del hígado humano. La relevancia nutricional de este alimento depende de la cantidad y frecuencia de consumo, de las necesidades individuales y del patrón alimentario en el que se integra.

Las creencias relacionadas con el consumo de hígado animal muestran la importancia de diferenciar la densidad nutricional de un alimento de una supuesta propiedad terapéutica específica. El hígado aporta cantidades importantes de diversos micronutrientes y proteínas, pero esta característica no significa que su consumo produzca una regeneración selectiva del hígado humano ni que cantidades mayores proporcionen necesariamente mayores beneficios. Por el contrario, su elevada concentración de vitamina A preformada y otros micronutrientes obliga a considerar la cantidad consumida, la frecuencia y determinadas circunstancias individuales. La Tabla 3.8 contrasta las principales creencias

asociadas al consumo de hígado animal con la evidencia científica disponible y permite distinguir sus beneficios nutricionales demostrados de las propiedades hepatoprotectoras que se le atribuyen sin fundamento suficiente.

Tabla 3.8. Consumo de hígado animal y salud hepática: evidencia científica frente a creencias populares.

Creencia o aspecto	Descripción
"Comer hígado animal fortalece el hígado humano"	
Evidencia científica disponible	El hígado animal posee una elevada densidad nutricional, pero su contenido de micronutrientes y proteínas no demuestra una acción selectiva de regeneración o fortalecimiento del hígado humano (Gibson et al., 2018).
Interpretación científica	Sus posibles beneficios proceden de su aporte nutricional y no de una acción específica derivada de consumir tejido hepático animal.
Respaldo de la conclusión	No existe evidencia clínica de una propiedad regeneradora específica.
"El hígado animal es un alimento altamente nutritivo"	
Evidencia científica disponible	Su composición nutricional muestra concentraciones elevadas de vitamina A preformada, vitamina B12, hierro, cobre y otros nutrientes, además de proteínas de alto valor biológico (United States Department of Agriculture, 2026).
Interpretación científica	Su elevada densidad nutricional está demostrada, aunque la composición varía según la especie y la cantidad consumida.
Respaldo de la conclusión	Alto para su composición nutricional.
"Cuanto más hígado se consume, mayores son sus beneficios"	

Evidencia científica disponible	La exposición excesiva y prolongada a vitamina A preformada puede producir toxicidad y ocasionar alteraciones hepáticas, entre otros efectos adversos (Penniston & Tanumihardjo, 2006).
Interpretación científica	Una elevada densidad nutricional no justifica un consumo excesivo o demasiado frecuente.
Respaldo de la conclusión	Alto para el riesgo asociado al exceso crónico de vitamina A preformada.
"El hígado animal puede consumirse sin precauciones durante el embarazo"	
Evidencia científica disponible	Una exposición excesiva a vitamina A preformada durante la gestación constituye un motivo de preocupación debido a sus posibles efectos adversos sobre el desarrollo embrionario (European Food Safety Authority, 2015).
Interpretación científica	Durante el embarazo debe prestarse especial atención a la exposición total a vitamina A preformada procedente de alimentos y suplementos.
Respaldo de la conclusión	Alto para la necesidad de evitar una ingesta excesiva de vitamina A preformada.
"Comer hígado animal ayuda a tratar cualquier enfermedad hepática"	
Evidencia científica disponible	Las recomendaciones nutricionales para las enfermedades hepáticas se orientan al mantenimiento de un aporte adecuado de energía y proteínas, la prevención de la pérdida de masa muscular y el tratamiento nutricional adaptado a la situación clínica; no consideran el consumo de hígado animal como tratamiento hepatoprotector específico (Plauth et al., 2019).
Interpretación científica	El tratamiento nutricional debe individualizarse según la causa, gravedad y características de la enfermedad hepática. El hígado animal no constituye una terapia para estas enfermedades.
Respaldo de la conclusión	Alto para los principios del tratamiento nutricional; no existe evidencia que establezca al hígado animal como tratamiento hepatoprotector.

El hígado animal es un alimento de elevada densidad nutricional, pero no posee propiedades específicas para "fortalecer" el hígado humano. Su valor deriva principalmente de su aporte de vitamina A preformada, vitamina B12, hierro, cobre, folato, colina y proteínas de alto valor biológico. Estas características permiten incorporarlo a determinados patrones alimentarios, pero no justifican atribuirle una acción regeneradora o hepatoprotectora específica (Gibson et al., 2018; United States Department of Agriculture, 2026).

La evidencia científica indica que puede formar parte de una alimentación equilibrada cuando la cantidad y la frecuencia de consumo son apropiadas. Sin embargo, una ingesta excesiva o muy frecuente puede incrementar la exposición a vitamina A preformada y, en determinadas circunstancias, favorecer efectos adversos. La precaución adquiere especial relevancia durante el embarazo, ante el uso simultáneo de suplementos que contienen retinol y en situaciones clínicas que modifican el metabolismo o almacenamiento de determinados micronutrientes (European Food Safety Authority, 2015; Penniston & Tanumihardjo, 2006).

La salud hepática no depende del consumo de un órgano animal determinado, sino del mantenimiento de un patrón alimentario nutricionalmente adecuado, la actividad física, el control de los factores metabólicos y la reducción de exposiciones potencialmente hepatotóxicas. El hígado animal debe valorarse, por tanto, como un alimento de características nutricionales particulares y no como una intervención destinada a "limpiar", regenerar o fortalecer el hígado humano (European Association for the Study of the Liver, 2019; Plauth et al., 2019).

El vinagre de manzana se ha convertido en uno de los productos naturales más promocionados en redes sociales y medios comerciales bajo afirmaciones

como “limpiar el hígado”, “eliminar toxinas”, “quemar grasa” o “revertir el hígado graso”. Estas afirmaciones suelen relacionarse con la presencia de ácido acético y otros componentes derivados de la fermentación de la manzana. Sin embargo, los efectos metabólicos estudiados para el vinagre no equivalen a una acción de desintoxicación hepática y no existe evidencia clínica suficiente que permita considerarlo un tratamiento capaz de revertir una enfermedad hepática establecida (Johnston & Gaas, 2006).

Desde una perspectiva fisiológica, el hígado no necesita ser “limpiado” mediante alimentos o bebidas específicos. La transformación y eliminación de numerosos compuestos depende de sistemas fisiológicos de biotransformación, conjugación, transporte y excreción que funcionan continuamente. Por ello, cualquier posible efecto del vinagre de manzana debe analizarse a partir de resultados metabólicos concretos y no interpretarse como evidencia de regeneración, “limpieza” o eliminación inespecífica de toxinas del hígado (Liska, 1998).

El vinagre de manzana se produce mediante un proceso de fermentación en el que los azúcares presentes en la materia prima son transformados inicialmente en etanol por microorganismos fermentadores y, posteriormente, el etanol es oxidado principalmente a ácido acético por bacterias acéticas. El producto final está constituido fundamentalmente por agua y ácido acético, además de cantidades variables de otros ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, minerales y sustancias aromáticas procedentes de la materia prima y del proceso de elaboración. La composición puede variar según las características de la manzana, el procedimiento de fermentación, el filtrado, el almacenamiento y las condiciones de producción (Johnston & Gaas, 2006).

El ácido acético constituye el componente al que se atribuyen gran parte de los efectos metabólicos investigados en relación con el consumo de vinagre. No obstante, la presencia de un compuesto con actividad biológica no demuestra por sí misma un beneficio clínico sobre el hígado. Para establecer una acción hepatoprotectora sería necesario demostrar mediante estudios clínicos adecuados que su consumo modifica desenlaces hepáticos relevantes y no únicamente variables metabólicas indirectamente relacionadas con el riesgo de enfermedad.

Ácido acético y metabolismo de la glucosa

Uno de los ámbitos más estudiados es la posible influencia del vinagre sobre la respuesta de la glucosa después de las comidas. Investigaciones realizadas en seres humanos han descrito reducciones modestas de la respuesta glucémica posprandial en determinadas condiciones, especialmente cuando el vinagre se consume junto con comidas que contienen carbohidratos. Entre los mecanismos propuestos se encuentran modificaciones del vaciamiento gástrico, cambios en la digestión de los carbohidratos y posibles efectos sobre la utilización periférica de glucosa y la sensibilidad a la insulina (Johnston et al., 2004; Johnston & Gaas, 2006).

Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a las diferencias entre estudios respecto a población, cantidad de vinagre administrada, composición de las comidas y duración de las intervenciones. Una modificación puntual de la glucosa después de una comida no demuestra prevención o tratamiento de la diabetes mellitus ni, mucho menos, eliminación de grasa acumulada en el hígado. El vinagre tampoco debe utilizarse como sustituto de las intervenciones nutricionales,

farmacológicas o de estilo de vida indicadas para las alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Otra afirmación frecuente consiste en presentar el vinagre de manzana como un “quemador de grasa”. Algunos estudios realizados en seres humanos han comunicado reducciones discretas del peso corporal y de determinadas medidas antropométricas durante períodos de consumo diario de vinagre. Kondo et al. (2009), por ejemplo, observaron cambios modestos en el peso corporal, el índice de masa corporal, la grasa visceral y otros parámetros en adultos con obesidad que consumieron vinagre durante doce semanas.

Estos resultados no permiten considerar el vinagre una estrategia independiente para el tratamiento de la obesidad. La magnitud de los cambios descritos es limitada y debe valorarse dentro del contexto dietético y metabólico general. Además, una reducción del peso corporal no demuestra necesariamente una disminución clínicamente significativa de la grasa hepática. Aunque la pérdida de peso sostenida puede producir beneficios importantes en personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, no puede suponerse que cualquier producto relacionado con una pequeña reducción ponderal posea por ello un efecto terapéutico directo sobre el hígado.

Debido a la estrecha relación existente entre la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral y las alteraciones del metabolismo lipídico, se ha planteado la posibilidad de que determinados efectos metabólicos del ácido acético puedan influir indirectamente sobre algunos factores asociados con esta enfermedad. Estudios experimentales han descrito modificaciones del metabolismo de los lípidos y de diferentes vías relacionadas con el aprovechamiento energético

tras la administración de ácido acético o vinagre (Yamashita et al., 2007).

Sin embargo, la evidencia experimental no puede extrapolarse directamente a la eficacia terapéutica en seres humanos. Actualmente, la evidencia clínica disponible no permite afirmar que el vinagre de manzana reduzca de manera significativa la esteatosis hepática, resuelva la inflamación hepática o disminuya la fibrosis. Tampoco constituye una intervención reconocida como tratamiento específico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Los posibles efectos observados sobre determinados parámetros metabólicos deben diferenciarse claramente de una acción hepatoprotectora clínicamente demostrada.

No existe evidencia científica que demuestre que el vinagre de manzana produzca una eliminación específica o acelerada de supuestas "toxinas" acumuladas en el hígado. Esta afirmación comercial confunde la actividad biológica de determinados componentes alimentarios con los complejos sistemas fisiológicos de biotransformación y excreción del organismo. El hígado transforma continuamente numerosos compuestos mediante diferentes sistemas enzimáticos y mecanismos de conjugación y transporte, procesos que no dependen de la administración periódica de vinagre u otros productos de "desintoxicación" (Liska, 1998).

La existencia de resultados experimentales relacionados con propiedades antioxidantes o metabólicas tampoco demuestra una capacidad de "limpieza hepática". Los efectos antioxidantes observados en condiciones experimentales deben diferenciarse de los desenlaces clínicos y no pueden utilizarse como prueba de que una sustancia elimina toxinas, regenera hepatocitos o revierte enfermedades del hígado.

El vinagre utilizado en cantidades habituales como condimento alimentario presenta un contexto de exposición diferente al consumo frecuente de grandes cantidades o preparados concentrados. Debido a su acidez, la exposición repetida puede contribuir a la erosión del esmalte dental y producir irritación o molestias gastrointestinales en personas susceptibles. También se han descrito efectos adversos relacionados con formas de consumo inadecuadas y exposiciones excesivas, por lo que la idea de que un producto "natural" es necesariamente inocuo resulta incorrecta.

La tolerancia también puede variar según las características individuales y la presencia de enfermedades gastrointestinales o tratamientos farmacológicos concomitantes. Por esta razón, no existe fundamento para recomendar dosis elevadas de vinagre de manzana como suplemento destinado a tratar enfermedades metabólicas o hepáticas. Su utilización culinaria debe diferenciarse de los protocolos comerciales que proponen ingerirlo de manera concentrada o repetida con objetivos terapéuticos no demostrados.

El vinagre de manzana no constituye un agente de "limpieza" hepática ni un tratamiento demostrado para eliminar la grasa acumulada en el hígado. La literatura científica sugiere que el ácido acético y el vinagre pueden producir efectos modestos sobre determinadas variables relacionadas con la glucosa, el peso corporal y el metabolismo energético, pero estos hallazgos no demuestran que reviertan la enfermedad hepática. La prevención y el tratamiento de los trastornos hepáticos de origen metabólico deben centrarse en intervenciones con mayor respaldo científico, particularmente el control del exceso de peso cuando está presente, una alimentación nutricionalmente adecuada, la actividad física regular, un aporte suficiente de

fibra y la reducción del consumo de productos ultraprocesados y fuentes de azúcares libres.

Por tanto, el vinagre puede utilizarse como condimento dentro de una alimentación saludable cuando es bien tolerado, pero no debe presentarse como una terapia de "desintoxicación", un agente regenerador ni un tratamiento hepatoprotector. Diferenciar sus posibles efectos metabólicos modestos de las afirmaciones comerciales sobre "limpieza hepática" permite reconocer el lugar real de este alimento: un producto culinario que puede formar parte de la dieta, pero cuya utilización no sustituye las intervenciones preventivas y terapéuticas con eficacia demostrada.

La evidencia disponible sobre el vinagre de manzana permite distinguir entre algunos efectos metabólicos observados en estudios clínicos y experimentales y las afirmaciones comerciales que le atribuyen propiedades de "limpieza" o eliminación directa de grasa hepática. Determinadas investigaciones han descrito modificaciones modestas de la respuesta glucémica después de las comidas y pequeños cambios en variables relacionadas con el peso corporal, mientras que otros posibles efectos sobre el metabolismo de los lípidos proceden principalmente de investigaciones experimentales.

Ninguno de estos hallazgos demuestra que el vinagre de manzana elimine toxinas del hígado, revierta por sí mismo la acumulación de grasa hepática o produzca mayores beneficios cuando se consume en cantidades elevadas. La Tabla 3.9 contrasta estas afirmaciones populares con la evidencia científica disponible y permite diferenciar los efectos metabólicos estudiados de las propiedades hepatoprotectoras que todavía no han sido demostradas.

Tabla 3.9. Vinagre de manzana y salud hepática: evidencia científica frente a afirmaciones populares.

Afirmación o aspecto	Descripción
"El vinagre de manzana limpia el hígado"	
Evidencia científica disponible	No existe evidencia clínica que demuestre que el vinagre de manzana produzca una eliminación específica o acelerada de supuestas toxinas acumuladas en el hígado. Los procesos de biotransformación y eliminación forman parte de la fisiología normal del organismo (Klein & Kiat, 2015; Liska, 1998).
Interpretación científica	La afirmación de una "limpieza hepática" específica mediante vinagre de manzana carece de respaldo clínico.
Respaldo de la conclusión	Insuficiente para demostrar un efecto de "limpieza hepática".
"El ácido acético mejora la glucosa después de las comidas"	
Evidencia científica disponible	Estudios realizados en seres humanos han descrito reducciones modestas de la respuesta de la glucosa y la insulina después de determinadas comidas tras el consumo de vinagre (Johnston et al., 2004).
Interpretación científica	Puede existir un efecto metabólico agudo y modesto sobre la respuesta glucémica, pero este resultado no demuestra un efecto terapéutico sobre una enfermedad hepática.
Respaldo de la conclusión	Moderado para determinados efectos glucémicos agudos; insuficiente para establecer beneficio hepático.
"El vinagre ayuda a bajar de peso"	
Evidencia científica disponible	En adultos con obesidad se han observado pequeñas reducciones del peso corporal, el índice de masa corporal y determinadas medidas relacionadas con la adiposidad después del consumo diario de vinagre durante un período limitado (Kondo et al., 2009).

Interpretación científica	Los cambios descritos son modestos y no permiten considerar el vinagre una estrategia independiente para el tratamiento del exceso de peso.
Respaldo de la conclusión	Limitado a moderado para pequeños cambios antropométricos.
“El vinagre elimina la grasa del hígado”	
Evidencia científica disponible	Determinados efectos del ácido acético sobre el metabolismo lipídico y energético se han descrito principalmente en investigaciones experimentales. Estos hallazgos no demuestran que el vinagre de manzana elimine la grasa hepática en seres humanos (Yamashita et al., 2007).
Interpretación científica	No se ha demostrado clínicamente que el vinagre de manzana reduzca la esteatosis, la inflamación o la fibrosis en personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.
Respaldo de la conclusión	Insuficiente para establecer eficacia clínica sobre la grasa hepática.
“Mientras más vinagre se consume, mayor es el beneficio”	
Evidencia científica disponible	El consumo excesivo, concentrado o realizado de forma inadecuada puede asociarse con efectos adversos, particularmente irritación gastrointestinal y daño del esmalte dental.
Interpretación científica	Una mayor cantidad no implica un mayor beneficio y puede aumentar el riesgo de efectos adversos.
Respaldo de la conclusión	Moderado para los riesgos asociados al consumo excesivo o inadecuado.

Una de las creencias más extendidas en determinados ámbitos de la salud integrativa es la idea de que el estado funcional del hígado puede conocerse mediante señales externas inespecíficas, como cambios en el color o las características del iris, el aspecto de la lengua, la composición de la saliva, supuestos análisis energéticos o dispositivos comerciales que no han demostrado validez diagnóstica. Estas prácticas suelen utilizar

expresiones como “hígado sobrecargado”, “hígado fatigado” o “acumulación de toxinas”, conceptos que no corresponden a diagnósticos clínicos reconocidos y que pueden transmitir una interpretación imprecisa de la fisiología y de las enfermedades hepáticas.

Desde la perspectiva científica, no existe una entidad clínica denominada “cansancio hepático”. Las alteraciones del hígado pueden expresarse mediante cambios bioquímicos, estructurales, funcionales o histológicos que deben evaluarse mediante procedimientos diagnósticos validados. La valoración clínica se sustenta en la historia médica, el examen físico, las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen, mientras que la biopsia hepática se reserva para situaciones específicas en las que puede aportar información diagnóstica, pronóstica o relacionada con la caracterización de la enfermedad (European Association for the Study of the Liver et al., 2021; Kwo et al., 2017).

El hígado interviene en numerosos procesos indispensables para la homeostasis, entre ellos el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, la síntesis de albúmina y factores de coagulación, la formación y secreción de bilis, el metabolismo de medicamentos y otros compuestos, la regulación de diferentes funciones inmunológicas y el almacenamiento de glucógeno, vitaminas y minerales. Esta diversidad funcional explica por qué no existe un único signo externo capaz de reflejar de manera fiable el estado general del órgano.

Además, muchas enfermedades hepáticas pueden evolucionar durante períodos prolongados con manifestaciones escasas o inespecíficas. La fatiga, el malestar general o determinados síntomas digestivos pueden presentarse en numerosas enfermedades y también en personas sin una alteración hepática relevante, por lo que carecen de especificidad diagnóstica cuando se consideran

aisladamente. De manera inversa, la ausencia de síntomas no permite descartar una enfermedad hepática significativa. La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, por ejemplo, puede permanecer clínicamente silenciosa durante períodos prolongados, incluso cuando existe fibrosis que requiere evaluación y seguimiento (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Powell et al., 2021).

- Pruebas de saliva y "diagnóstico hepático": ausencia de validación clínica

La saliva constituye una muestra biológica de interés para determinadas aplicaciones clínicas y de investigación, y puede utilizarse para estudiar componentes específicos en contextos debidamente validados. Sin embargo, esta posibilidad no significa que cualquier análisis salival permita conocer el funcionamiento del hígado. No existe evidencia suficiente que valide pruebas comerciales inespecíficas de saliva para determinar que una persona presenta un hígado "cargado de toxinas", "estresado", "fatigado" o necesitado de una supuesta limpieza.

Para que un biomarcador pueda incorporarse a la práctica clínica debe superar diferentes etapas de validación y demostrar que proporciona información fiable y clínicamente útil. Entre otros aspectos, deben establecerse su reproducibilidad analítica, su relación con el proceso biológico o la enfermedad que pretende identificar, su capacidad discriminativa y su utilidad en la toma de decisiones clínicas. La simple detección de una sustancia en saliva, sangre u otra muestra biológica no la convierte automáticamente en un marcador diagnóstico de enfermedad hepática (Strimbu & Tavel, 2010).

Por esta razón, los métodos comerciales que atribuyen significado hepático a modificaciones

inespecíficas de la saliva sin disponer de validación analítica y clínica suficiente no deben equipararse a las pruebas utilizadas en hepatología. El problema no reside en el estudio científico de la saliva como posible fuente de biomarcadores, sino en atribuir capacidad diagnóstica a procedimientos que no han demostrado sensibilidad, especificidad, reproducibilidad o utilidad clínica adecuadas.

- Iridología: una práctica sin respaldo científico para diagnosticar enfermedad hepática

La iridología propone que determinadas características del iris reflejan el estado de órganos internos y que su observación permitiría identificar enfermedades específicas. De acuerdo con esta interpretación, diferentes áreas del iris representarían distintas regiones del organismo, incluido el hígado. Sin embargo, esta hipótesis no dispone de una base anatómica o fisiológica demostrada que permita utilizar los cambios del iris como representación fiable del estado estructural o funcional de los órganos internos.

La evaluación científica de la iridología no ha demostrado una capacidad diagnóstica suficientemente fiable para justificar su utilización en la práctica médica. Una revisión sistemática de la evidencia disponible concluyó que su validez como herramienta diagnóstica no estaba respaldada por los estudios evaluados (Ernst, 2000). Por ello, la observación del iris no debe utilizarse para diagnosticar enfermedad hepática, determinar una supuesta acumulación de toxinas ni decidir si una persona necesita una intervención de “desintoxicación”.

El principal riesgo de estas prácticas no reside únicamente en la posibilidad de obtener una interpretación incorrecta. Un resultado aparentemente tranquilizador puede retrasar el

diagnóstico de una enfermedad que permanece asintomática, mientras que un supuesto hallazgo de "sobrecarga hepática" puede generar preocupación y conducir al consumo innecesario de suplementos, dietas restrictivas u otros productos sin indicación clínica. La evaluación de una posible enfermedad hepática debe realizarse mediante procedimientos cuya capacidad diagnóstica haya sido demostrada.

La evaluación moderna del hígado combina información clínica con pruebas bioquímicas, métodos de imagen y herramientas destinadas a estimar la presencia y gravedad de fibrosis. Ninguna prueba aislada proporciona toda la información necesaria, por lo que los resultados deben interpretarse considerando los antecedentes del paciente, sus factores de riesgo y el contexto clínico.

1. Enzimas y otros marcadores bioquímicos de lesión hepática

La alanina aminotransferasa se encuentra en concentraciones importantes en los hepatocitos y puede aumentar en sangre cuando existe lesión hepatocelular. La aspartato aminotransferasa también puede elevarse en las enfermedades hepáticas, aunque posee menor especificidad porque se encuentra en otros tejidos, incluido el músculo. La gamma-glutamil transferasa puede aumentar en diferentes situaciones, entre ellas determinados trastornos hepatobiliares, exposición al alcohol y utilización de algunos medicamentos. Estas pruebas proporcionan información útil sobre patrones de lesión, pero sus concentraciones no representan por sí mismas la capacidad funcional global del hígado (Kwo et al., 2017).

Esta distinción es fundamental porque una persona puede presentar enfermedad hepática relevante con valores de aminotransferasas dentro de los

intervalos de referencia, mientras que una elevación de estas enzimas tampoco establece por sí sola la causa o gravedad de la lesión. Su interpretación debe realizarse junto con otros parámetros bioquímicos, antecedentes clínicos, factores metabólicos y, cuando esté indicado, estudios de imagen u otras herramientas diagnósticas.

2. Marcadores relacionados con la función hepática

La valoración funcional requiere considerar parámetros diferentes de las enzimas que reflejan lesión hepatocelular. La albúmina es sintetizada por el hígado y su disminución puede observarse cuando existe deterioro importante de la capacidad sintética, aunque también puede modificarse por inflamación, estado nutricional, pérdidas renales y otras condiciones. La bilirrubina aporta información sobre su producción, procesamiento y excreción, pero sus alteraciones tampoco son exclusivas de una única enfermedad hepática.

El tiempo de protrombina y su expresión estandarizada mediante la razón internacional normalizada aportan información sobre la coagulación y pueden reflejar deterioro de la capacidad hepática de síntesis de determinados factores cuando se interpretan en el contexto clínico apropiado. En la enfermedad hepática avanzada, la combinación de parámetros clínicos y de laboratorio contribuye a valorar la gravedad y el pronóstico, pero ninguno debe interpretarse aisladamente como una medida absoluta de "qué tan bien funciona" el hígado (Tapper & Parikh, 2023).

3. Evaluación de la fibrosis hepática

Uno de los principales avances de la hepatología contemporánea ha sido el desarrollo de estrategias no invasivas para estimar el riesgo de fibrosis.

Esta evaluación posee especial importancia porque la presencia y el grado de fibrosis se relacionan estrechamente con el pronóstico de numerosas enfermedades hepáticas crónicas. En lugar de depender exclusivamente de la biopsia, actualmente pueden combinarse variables clínicas y de laboratorio con técnicas que estiman las propiedades físicas del tejido hepático (Castera et al., 2019; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

Entre estas herramientas se encuentran índices calculados a partir de parámetros clínicos y bioquímicos, como el índice basado en edad, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y recuento de plaquetas, además de la elastografía transitoria, la elastografía mediante resonancia magnética y diferentes pruebas séricas. Estas estrategias permiten estratificar el riesgo y seleccionar a las personas que necesitan evaluaciones adicionales, aunque sus resultados deben interpretarse según el contexto clínico y los puntos de corte correspondientes a cada población o enfermedad (Castera et al., 2019; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La expresión “hígado cansado” puede resultar atractiva porque simplifica una realidad fisiológica compleja, pero no constituye un diagnóstico médico. Una persona puede presentar una enfermedad hepática importante sin síntomas evidentes; otra puede experimentar fatiga u otras manifestaciones inespecíficas sin padecer una enfermedad del hígado; y una tercera puede mostrar alteraciones bioquímicas transitorias sin que exista necesariamente daño estructural avanzado. Estas posibilidades demuestran por qué los síntomas aislados y las interpretaciones subjetivas no permiten establecer el estado real del órgano.

La evaluación de la salud hepática debe fundamentarse en factores de riesgo, antecedentes clínicos, exploración médica, pruebas bioquímicas y métodos de imagen o evaluación de fibrosis cuando estén indicados. Los cambios del iris, las características inespecíficas de la saliva y otros procedimientos comerciales carentes de validación no sustituyen estas herramientas. Abandonar conceptos imprecisos como "hígado cansado", "sobrecargado" o "lleno de toxinas" permite sustituir explicaciones comerciales o pseudodiagnósticas por una valoración objetiva orientada a identificar la presencia, causa y gravedad de una verdadera alteración hepática.

La evaluación de la salud hepática exige diferenciar entre manifestaciones inespecíficas, métodos sin validación diagnóstica y herramientas clínicas respaldadas por evidencia. Síntomas como la fatiga pueden presentarse en personas con enfermedades hepáticas, pero también aparecen en numerosas condiciones no relacionadas con el hígado y, por sí solos, carecen de capacidad diagnóstica. De manera similar, procedimientos como la iridología o las pruebas comerciales inespecíficas de saliva no han demostrado utilidad para identificar una supuesta "sobrecarga" o acumulación de toxinas hepáticas.

En contraste, la evaluación clínica integra antecedentes, pruebas bioquímicas y métodos de imagen, y actualmente dispone de herramientas no invasivas que permiten estimar el riesgo de fibrosis en numerosos pacientes. La Tabla 3.10 contrasta algunas de las afirmaciones populares sobre la evaluación del hígado con los procedimientos que cuentan con respaldo científico y utilidad clínica demostrada.

Tabla 3.10. Métodos populares para evaluar el hígado frente a métodos clínicamente validados.

Método o afirmación	Descripción
"El iris revela si el hígado está enfermo"	
Evidencia científica disponible	La evaluación científica de la iridología no ha demostrado una capacidad diagnóstica suficientemente fiable para identificar enfermedades de los órganos internos, incluidas las enfermedades hepáticas (Ernst, 2000).
Interpretación científica	La iridología no constituye un método diagnóstico validado para evaluar la estructura o función del hígado.
Respaldo de la conclusión	Alto para considerar insuficiente su validez diagnóstica a partir de la evidencia evaluada.
"La saliva permite saber si existen toxinas acumuladas en el hígado"	
Evidencia científica disponible	La utilidad de un biomarcador requiere validación analítica y clínica. No existe un biomarcador salival inespecífico validado que permita diagnosticar un supuesto estado de "sobrecarga de toxinas" hepáticas (Strimbu & Tavel, 2010).
Interpretación científica	Las pruebas comerciales de saliva que atribuyen un estado de "toxicidad" o "sobrecarga" al hígado carecen de utilidad diagnóstica demostrada para ese propósito.
Respaldo de la conclusión	No existe evidencia clínica suficiente para validar este uso diagnóstico.
"El cansancio significa que el hígado está enfermo"	
Evidencia científica disponible	La fatiga puede presentarse en las enfermedades hepáticas, pero es una manifestación inespecífica y no permite establecer por sí sola la presencia, causa o gravedad de una alteración del hígado. Además, algunas enfermedades hepáticas pueden permanecer asintomáticas durante períodos prolongados (Powell et al., 2021).

Interpretación científica	La presencia de fatiga no permite diagnosticar una enfermedad hepática y su ausencia tampoco permite descartarla.
Respaldo de la conclusión	Alto para reconocer la insuficiencia de un síntoma aislado como herramienta diagnóstica.
"Las enzimas hepáticas indican toda la función del hígado"	
Evidencia científica disponible	La alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa proporcionan fundamentalmente información sobre lesión hepatocelular y no constituyen por sí solas una medida global de la capacidad funcional del hígado. Sus resultados deben interpretarse junto con otros parámetros clínicos y bioquímicos (Kwo et al., 2017).
Interpretación científica	Las concentraciones de estas enzimas no deben equipararse directamente con la función hepática global; incluso pueden existir enfermedades hepáticas relevantes con valores dentro de los intervalos de referencia.
Respaldo de la conclusión	Alto.
"La fibrosis hepática puede evaluarse sin biopsia en muchos pacientes"	
Evidencia científica disponible	Las estrategias actuales permiten utilizar pruebas no invasivas basadas en variables clínicas y bioquímicas, elastografía transitoria y otras técnicas de elastografía para estimar el riesgo de fibrosis y seleccionar a los pacientes que requieren evaluaciones adicionales (Castera et al., 2019; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).
Interpretación científica	La biopsia hepática ya no constituye la primera herramienta para evaluar fibrosis en todos los pacientes. Las pruebas no invasivas permiten estratificar el riesgo en numerosos escenarios clínicos.
Respaldo de la conclusión	Alto para el empleo clínico de estrategias no invasivas de evaluación de fibrosis.

La salud hepática no puede determinarse mediante procedimientos no validados, como la observación

del iris, los análisis comerciales inespecíficos de saliva o los denominados métodos energéticos. El diagnóstico de una enfermedad hepática requiere herramientas que hayan demostrado reproducibilidad, validez diagnóstica y utilidad clínica. Por ello, expresiones como "hígado cansado", "hígado sobrecargado" o "acumulación de toxinas" no deben sustituir una evaluación médica dirigida a identificar alteraciones reales de la estructura o función hepática (Kwo et al., 2017; Strimbu & Tavel, 2010).

La evaluación objetiva debe integrar la historia clínica, la identificación de factores de riesgo metabólicos y otras exposiciones relevantes, las pruebas bioquímicas y, cuando corresponda, los estudios de imagen y las herramientas no invasivas para estimar fibrosis. La selección de estas pruebas depende de las características de cada persona y de la enfermedad que se sospecha, por lo que ningún síntoma aislado ni procedimiento comercial puede sustituir una valoración clínica estructurada (Castera et al., 2019; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La verdadera prevención de las enfermedades hepáticas no consiste en buscar señales externas de supuestas "toxinas acumuladas", sino en identificar precozmente factores de riesgo modificables y aplicar intervenciones cuya eficacia esté respaldada por evidencia científica. El control del exceso de peso, la actividad física, una alimentación nutricionalmente adecuada, la reducción del consumo perjudicial de alcohol y el tratamiento oportuno de las alteraciones metabólicas constituyen estrategias considerablemente más relevantes para preservar la salud hepática que cualquier procedimiento destinado a diagnosticar o tratar un supuesto "cansancio" del hígado (European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

La relación entre alimentación y salud hepática representa un área de creciente interés dentro de la hepatología preventiva y la nutrición clínica. Durante décadas, la protección del hígado estuvo rodeada de conceptos simplificados como “limpiar el hígado”, “eliminar toxinas” o consumir determinados alimentos con supuestas propiedades curativas. La evidencia contemporánea muestra una realidad diferente: la salud hepática no depende de un alimento aislado ni de intervenciones rápidas, sino de la interacción entre el patrón alimentario, el balance energético, la composición corporal, la actividad física, el metabolismo, la microbiota intestinal y factores individuales que pueden modificar la susceptibilidad a desarrollar enfermedad hepática (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

El hígado posee una notable capacidad de adaptación y regeneración; sin embargo, esta capacidad no impide que una exposición persistente a factores metabólicos, tóxicos o inflamatorios produzca daño progresivo. El exceso de energía, la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina, el consumo perjudicial de alcohol y otros factores pueden favorecer esteatosis, inflamación y progresión de fibrosis en personas susceptibles. En este contexto, la nutrición adquiere importancia no como mecanismo de “limpieza”, sino como parte de una estrategia destinada a modificar el balance energético, el metabolismo de los lípidos y la glucosa, la composición corporal y otros procesos relacionados con la progresión de la enfermedad hepática (Friedman et al., 2018).

1. No existe un alimento milagroso para el hígado: existe un patrón alimentario favorable para la salud hepática

Uno de los principales mensajes derivados de la evidencia científica es que ningún alimento individual puede prevenir o revertir por sí solo una enfermedad hepática. Algunos alimentos contienen sustancias bioactivas con mecanismos biológicos plausibles, como los glucosinolatos y sus productos derivados presentes en las verduras crucíferas, los compuestos fenólicos de frutas y otros alimentos vegetales, la fibra dietaria, los ácidos grasos monoinsaturados del aceite de oliva y los compuestos organosulfurados presentes en alimentos del género Allium. Sin embargo, estudiar un mecanismo molecular no equivale a demostrar que un alimento aislado pueda prevenir o tratar una enfermedad hepática (Eslam et al., 2020b).

Las recomendaciones actuales conceden mayor importancia al patrón alimentario global. Los modelos dietéticos de características mediterráneas, ricos en verduras, frutas enteras, legumbres, cereales integrales, frutos secos, aceite de oliva y pescado, y con menor presencia de productos ultraprocesados y fuentes de azúcares añadidos, ofrecen un marco nutricional compatible con la prevención y el tratamiento de alteraciones cardiometabólicas. En personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, estos patrones pueden contribuir al control del peso, la sensibilidad a la insulina y otros factores metabólicos estrechamente relacionados con la enfermedad. Además, la reducción del riesgo cardiovascular posee especial importancia en esta población debido a la elevada carga de enfermedad cardiovascular asociada (Estruch et al., 2018; European Association for the Study of the Liver et al., 2024).

2. Los vegetales son aliados del hígado por su matriz nutricional, no por una molécula aislada

Las verduras crucíferas, las verduras de hoja verde y otros alimentos vegetales constituyen componentes importantes de un patrón alimentario saludable debido a la combinación de fibra, vitaminas, minerales, carotenoides y numerosos compuestos fitoquímicos. Sus posibles efectos metabólicos no dependen de una única sustancia, sino de la interacción entre los diferentes componentes de la matriz alimentaria y el resto de la dieta.

Entre los mecanismos estudiados se encuentra la capacidad del sulforafano, derivado de determinados glucosinolatos presentes en las crucíferas, para modular sistemas celulares relacionados con la respuesta frente al estrés oxidativo. Estos mecanismos poseen una base experimental relevante, pero no deben interpretarse como demostración de que el sulforafano o las crucíferas actúen como una terapia específica de "desintoxicación" hepática (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012; Fahey & Talalay, 1999).

La recomendación nutricional más consistente no consiste, por tanto, en identificar un "superalimento" para el hígado, sino en aumentar la diversidad y calidad de los alimentos vegetales dentro de un patrón dietético adecuado. Este enfoque permite aprovechar simultáneamente la fibra, los micronutrientes y los compuestos bioactivos presentes en los alimentos sin atribuir propiedades terapéuticas extraordinarias a una molécula aislada.

3. La fibra dietaria representa una estrategia nutricional relevante

La comunicación bidireccional entre el intestino y el hígado desempeña un papel importante en diferentes enfermedades hepáticas metabólicas. Alteraciones de la microbiota intestinal, de la permeabilidad de la barrera intestinal y de los productos derivados del metabolismo microbiano pueden influir sobre

procesos inmunológicos y metabólicos relacionados con el hígado. Por ello, la calidad de la alimentación y su influencia sobre el ecosistema intestinal constituyen áreas relevantes de investigación (Tilg et al., 2016).

La fibra dietaria puede contribuir a la salud metabólica mediante diferentes mecanismos. Determinados tipos de fibra son utilizados por microorganismos intestinales y generan metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, mientras que una alimentación rica en alimentos vegetales ricos en fibra puede favorecer el control de la glucosa, la regulación del tránsito intestinal, la saciedad y otros componentes de la salud cardiometabólica. Sin embargo, no debe afirmarse que toda fibra produzca los mismos efectos ni que su consumo aislado sea suficiente para prevenir o revertir una enfermedad hepática.

En personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, incrementar el consumo de alimentos naturalmente ricos en fibra, como verduras, frutas enteras, legumbres y cereales integrales, puede formar parte de una estrategia nutricional orientada a mejorar la calidad global de la dieta y el perfil metabólico. Su importancia debe entenderse dentro del patrón alimentario completo y no como una intervención independiente destinada a “limpiar” el hígado (Tilg et al., 2016).

4. Café: una de las bebidas con mayor respaldo epidemiológico para la salud hepática

Entre las bebidas estudiadas en relación con la salud hepática, el café presenta asociaciones epidemiológicas particularmente consistentes. Diferentes estudios observacionales han relacionado su consumo habitual con menor frecuencia de algunos desenlaces hepáticos adversos, incluida

la enfermedad hepática crónica y determinadas complicaciones. Estas asociaciones han generado interés por los posibles efectos de la cafeína y de otros componentes del café sobre mecanismos metabólicos, oxidativos, inflamatorios y relacionados con la fibrogénesis (Kennedy et al., 2017).

No obstante, una asociación epidemiológica no demuestra por sí sola causalidad ni convierte al café en un tratamiento farmacológico. La cantidad consumida, el método de preparación, los componentes añadidos y las características individuales pueden modificar sus efectos. En personas que lo toleran y no presentan contraindicaciones específicas, el café puede integrarse en un patrón alimentario saludable, pero no debe presentarse como una intervención capaz de prevenir o tratar por sí sola una enfermedad hepática (Kennedy et al., 2017).

5. Los suplementos requieren una interpretación crítica

La comercialización de suplementos destinados a "proteger", "regenerar" o "desintoxicar" el hígado ha aumentado considerablemente. Sin embargo, la plausibilidad de un mecanismo antioxidante o antiinflamatorio no constituye por sí misma evidencia de eficacia clínica. Para recomendar un suplemento como tratamiento es necesario demostrar beneficios relevantes en seres humanos, establecer las poblaciones en las que puede resultar útil, determinar dosis y duración apropiadas y valorar adecuadamente sus posibles efectos adversos.

La vitamina E constituye un ejemplo de esta diferencia. Su función antioxidante se encuentra bien establecida y determinados ensayos clínicos han mostrado mejoría de algunos parámetros histológicos en adultos seleccionados, sin diabetes

mellitus y con esteatohepatitis confirmada. No obstante, estos resultados no permiten recomendar su utilización indiscriminada en todas las personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y tampoco han demostrado una reducción significativa de la fibrosis en todos los escenarios estudiados (Sanyal et al., 2010).

La N-acetilcisteína posee una función reconocida como precursora del glutatión y su eficacia clínica está firmemente establecida en la intoxicación por paracetamol. Sin embargo, este beneficio no puede extrapolarse automáticamente a las enfermedades hepáticas crónicas. Aunque existen fundamentos bioquímicos y experimentales para estudiar sus efectos antioxidantes, la evidencia disponible no permite considerarla un tratamiento rutinario para prevenir o revertir las enfermedades hepáticas crónicas (Samuni et al., 2013).

El cardo mariano y su complejo de flavonolignanos, conocido como silimarina, representan otro ejemplo de la diferencia entre plausibilidad biológica y eficacia clínica. Se han descrito propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y otros mecanismos potencialmente hepatoprotectores, pero los resultados de los estudios clínicos son heterogéneos y no demuestran de manera consistente una modificación de desenlaces clínicos mayores o de la progresión de la fibrosis. Por ello, no debe considerarse un sustituto de los tratamientos establecidos para las enfermedades hepáticas (Federico et al., 2017).

La utilización de suplementos debe basarse, por tanto, en una evaluación crítica de la evidencia, la seguridad, la dosis y las características clínicas individuales. Los productos promocionados genéricamente como “detox” no deben asumirse como seguros o eficaces por su origen natural. La

estrategia nutricional con mayor fundamento continúa siendo aquella que prioriza un patrón alimentario de calidad, el control de los factores metabólicos, la actividad física y el tratamiento específico de la enfermedad cuando esta se encuentra presente.

3.5. Nutrición hepatoprotectora basada en evidencia: del alimento aislado al patrón integral

El enfoque contemporáneo de la nutrición aplicada a la salud hepática reconoce que el hígado mantiene una estrecha interacción con otros órganos y tejidos implicados en la regulación metabólica. La composición corporal, la cantidad y distribución del tejido adiposo, la sensibilidad a la insulina, la masa y función del músculo esquelético, la microbiota intestinal y el nivel de actividad física pueden influir sobre el metabolismo de los lípidos y la glucosa, la inflamación y otros procesos relacionados con la aparición y progresión de las enfermedades hepáticas de origen metabólico. Esta perspectiva permite superar la visión centrada exclusivamente en el hígado y comprender la enfermedad dentro de un sistema metabólico interrelacionado (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

En personas con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y exceso de peso, la reducción ponderal sostenida constituye una de las intervenciones con mayor respaldo para disminuir la acumulación de grasa hepática y mejorar diferentes componentes de la enfermedad. Este objetivo debe alcanzarse principalmente mediante modificaciones sostenibles de la alimentación, aumento de la actividad física y reducción del comportamiento sedentario. El ejercicio posee además beneficios metabólicos propios y puede contribuir a reducir

la grasa hepática incluso cuando la disminución del peso corporal es limitada, por lo que no debe considerarse únicamente un instrumento para adelgazar (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

La magnitud de la pérdida de peso también resulta relevante. La evidencia muestra una relación entre una mayor reducción ponderal y una mayor probabilidad de mejoría histológica. Vilar-Gomez et al. (2015) observaron que pérdidas de peso progresivamente mayores se asociaban con mejores resultados sobre la esteatosis y la esteatohepatitis, y que una reducción igual o superior al 10 % se relacionaba con las mayores tasas de resolución de la esteatohepatitis y mejoría de la fibrosis. Estos hallazgos no deben interpretarse como un umbral idéntico para todos los pacientes, sino como evidencia de que una pérdida de peso clínicamente significativa y mantenida puede modificar favorablemente la evolución de la enfermedad.

A partir de esta perspectiva, la nutrición basada en evidencia para la salud hepática no puede reducirse a la incorporación de un alimento, bebida o suplemento determinado. Las estrategias con mayor fundamento se caracterizan por actuar simultáneamente sobre la calidad de la alimentación, el balance energético, la composición corporal y los factores de riesgo cardiometabólicos. El predominio de alimentos vegetales, un aporte adecuado de fibra, los patrones alimentarios de características mediterráneas, la actividad física y la reducción de peso cuando existe exceso ponderal poseen un respaldo considerablemente mayor que las intervenciones comerciales destinadas a “limpiar” o “desintoxicar” el hígado. La Tabla 3.11 sintetiza estos principios y diferencia el fundamento fisiológico de cada estrategia del nivel de evidencia disponible para su aplicación en la salud hepática.

Tabla 3.11. Principios fundamentales de nutrición basada en evidencia para la salud hepática.

Estrategia nutricional	Mecanismo propuesto	Evidencia científica
Mayor consumo de vegetales	Aporte de fibra, polifenoles y antioxidantes, con potencial modulación de vías inflamatorias y del estrés oxidativo.	Un mayor consumo de alimentos vegetales, particularmente dentro de patrones alimentarios saludables, se ha asociado con menor riesgo metabólico y cardiovascular (Estruch et al., 2018).
Incremento de fibra dietaria	Favorece la fermentación intestinal y la producción de ácidos grasos de cadena corta, contribuyendo a la modulación de la microbiota intestinal, la integridad de la barrera intestinal y el metabolismo energético.	La evidencia experimental y clínica respalda efectos metabólicos favorables relacionados con la interacción entre fibra dietaria, microbiota intestinal y producción de metabolitos derivados de la fermentación (Tilg et al., 2016).
Dieta mediterránea	Mejora potencial de la sensibilidad a la insulina, reducción del estrés oxidativo y de la inflamación, y disminución de la acumulación de grasa hepática.	La evidencia clínica respalda el empleo de patrones dietéticos saludables, incluida la dieta mediterránea, como parte del manejo integral de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) (Eslam et al., 2020b).

Consumo moderado de café	Sus compuestos bioactivos, incluidos polifenoles y otros antioxidantes, podrían modular el estrés oxidativo, la inflamación y mecanismos relacionados con la fibrosis hepática.	Estudios observacionales y metaanálisis han encontrado una asociación consistente entre el consumo de café y un menor riesgo de enfermedad hepática crónica y fibrosis, aunque estos resultados no demuestran por sí solos causalidad (Kennedy et al., 2017).
Ejercicio y pérdida de peso	Reduce la grasa hepática y visceral, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye alteraciones metabólicas e inflamatorias asociadas con la progresión de la enfermedad hepática.	La intervención sobre el estilo de vida, especialmente la pérdida de peso sostenida acompañada de actividad física, constituye uno de los principales enfoques terapéuticos para MASLD. Una mayor magnitud de pérdida ponderal se ha relacionado con mejoría histológica y resolución de esteatohepatitis (Vilar-Gómez et al., 2015).

La evidencia científica actual ha modificado la manera de comprender la relación entre nutrición y salud hepática. El objetivo no consiste en "limpiar" un órgano que dispone de sistemas fisiológicos propios para la biotransformación y eliminación de numerosos compuestos, sino en mantener condiciones metabólicas y nutricionales que favorezcan su funcionamiento y reduzcan los factores capaces de promover lesión, acumulación de grasa, inflamación y fibrosis. Desde esta perspectiva, la alimentación adquiere importancia como parte de una estrategia preventiva y terapéutica integral y no como un procedimiento de "desintoxicación" basado en alimentos, bebidas o suplementos específicos (European Association for the Study of the Liver et al., 2024; Rinella et al., 2023).

La protección de la salud hepática se sustenta principalmente en un patrón alimentario de calidad, con predominio de alimentos mínimamente procesados y una presencia importante de verduras, frutas enteras, legumbres, cereales integrales, frutos secos y otras fuentes de fibra y compuestos bioactivos. A ello debe añadirse un aporte adecuado de proteínas, especialmente relevante para preservar la masa y función muscular, así como el control del exceso de adiposidad y de las alteraciones metabólicas asociadas. La actividad física regular complementa estas intervenciones mediante efectos favorables sobre la composición corporal, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético (European Association for the Study of the Liver, 2019; Plauth et al., 2019; Rinella et al., 2023).

La prevención también requiere reducir exposiciones capaces de producir o agravar daño hepático, particularmente el consumo perjudicial de alcohol y el uso innecesario de sustancias potencialmente hepatotóxicas. Del mismo modo, los suplementos nutricionales o productos de origen vegetal no deben utilizarse bajo la presunción de que su carácter "natural" garantiza seguridad o eficacia. Su empleo debe responder a una indicación justificada, considerar la evidencia disponible, las posibles interacciones y los riesgos individuales, y nunca sustituir el diagnóstico ni el tratamiento específico de una enfermedad hepática.

La nutrición orientada a proteger la salud hepática no se fundamenta, por tanto, en promesas de resultados rápidos ni en productos capaces de "limpiar" o regenerar aisladamente el hígado. Su fundamento se encuentra en la fisiología, la evidencia clínica y la prevención de los factores metabólicos y nutricionales que favorecen la progresión de la enfermedad. Dentro de este marco, determinados alimentos, bebidas y suplementos presentan niveles muy diferentes

de respaldo científico: algunos forman parte de patrones alimentarios ampliamente recomendados, otros muestran asociaciones epidemiológicas favorables o mecanismos biológicos plausibles y algunos poseen evidencia clínica únicamente en situaciones específicas.

La evidencia revisada permite diferenciar con mayor precisión el papel que desempeñan los alimentos, las bebidas y los suplementos en la salud hepática. Aunque numerosos componentes nutricionales participan en procesos relacionados con el metabolismo lipídico, el equilibrio oxidativo, la inflamación y la interacción entre intestino e hígado, la solidez de la evidencia varía considerablemente entre las distintas intervenciones. En este sentido, la Tabla 3.12 presenta los principales alimentos relacionados con la salud hepática y contrasta sus componentes bioactivos, mecanismos propuestos y respaldo científico, evitando interpretar la presencia de una sustancia beneficiosa como demostración automática de un efecto terapéutico.

Tabla 3.12. Alimentos, bebidas y suplementos con potencial efecto protector hepático: mecanismos y evidencia científica.

Alimento o grupo	Descripción
Verduras crucíferas	
Alimentos representativos	Brócoli, coliflor, coles de Bruselas, col rizada y repollo.
Componentes principales	Glucosinolatos, sulforafano e isotiocianatos.
Mecanismo propuesto	El sulforafano puede modular sistemas celulares relacionados con la respuesta antioxidante y favorecer la expresión de enzimas implicadas en la protección frente al estrés oxidativo.

Evidencia científica	Existe un respaldo mecanístico importante y estudios en seres humanos, aunque la evidencia clínica específica sobre prevención o tratamiento de enfermedades hepáticas continúa siendo limitada (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012; Fahey & Talalay, 1999).
Ajo y cebolla	
Alimentos representativos	Ajo, cebolla y puerro.
Componentes principales	Alicina, ajoeno, sulfuros orgánicos y quercetina.
Mecanismo propuesto	Sus compuestos bioactivos han mostrado actividad antioxidante y capacidad para modular procesos inflamatorios en investigaciones experimentales.
Evidencia científica	El respaldo es predominantemente experimental y los estudios clínicos son todavía limitados, por lo que no deben considerarse tratamientos específicos de la enfermedad hepática (Bayan et al., 2014).
Alimentos fuente de aminoácidos azufrados	
Alimentos representativos	Huevos, ajo, cebolla, carnes y otras fuentes proteicas.
Componentes principales	Cisteína y metionina.
Mecanismo propuesto	Los aminoácidos azufrados participan en diferentes procesos metabólicos; la cisteína constituye un precursor relevante para la síntesis de glutatión.
Evidencia científica	Existe un sólido fundamento fisiológico sobre la participación de estos aminoácidos en el metabolismo del glutatión, aunque ello no significa que un alimento específico produzca por sí mismo un efecto hepatoprotector (Lu, 2013).
Verduras de hoja verde	
Alimentos representativos	Espinaca, rúcula, berro y acelga.
Componentes principales	Fibra, nitratos naturales, carotenoides, folatos y polifenoles.

Mecanismo propuesto	Su incorporación a una alimentación rica en vegetales puede favorecer la calidad global de la dieta, el aporte de fibra y las interacciones entre alimentación, microbiota intestinal y metabolismo.
Evidencia científica	Su beneficio se sustenta principalmente en su integración dentro de patrones alimentarios saludables. La relación entre microbiota, intestino e hígado posee una base biológica relevante, pero no demuestra un efecto terapéutico específico de las hojas verdes (Tilg et al., 2016).
Frutas enteras	
Alimentos representativos	Manzana, frutos rojos y cítricos.
Componentes principales	Fibra soluble, flavonoides, vitamina C y otros compuestos fenólicos.
Mecanismo propuesto	Pueden contribuir al aporte de fibra y micronutrientes y formar parte de patrones alimentarios relacionados con una mejor salud metabólica.
Evidencia científica	El respaldo es mayor para el consumo de frutas enteras como componente de una alimentación saludable que para atribuirles un efecto hepatoprotector específico (Slavin & Lloyd, 2012).
Arándanos	
Alimento representativo	Especies del género Vaccinium.
Componentes principales	Antocianinas y flavonoles.
Mecanismo propuesto	Sus compuestos fenólicos se han relacionado experimentalmente con la modulación del estrés oxidativo, la inflamación y diferentes procesos metabólicos.
Evidencia científica	Existe evidencia sobre los efectos biológicos y metabólicos de los arándanos, pero todavía no puede establecerse una función terapéutica específica frente a las enfermedades hepáticas (Kalt et al., 2020).

Uvas y derivados	
Alimentos representativos	Uvas y productos derivados de la uva.
Componentes principales	Resveratrol y otros polifenoles.
Mecanismo propuesto	Los polifenoles de la uva han sido estudiados por su posible influencia sobre el metabolismo energético, el estrés oxidativo y determinadas respuestas inflamatorias.
Evidencia científica	El respaldo procede fundamentalmente de investigaciones mecanísticas y experimentales. La evidencia disponible no permite equiparar los efectos estudiados del resveratrol con un beneficio clínico demostrado del consumo de uvas sobre las enfermedades hepáticas (Baur & Sinclair, 2006).
Aceite de oliva virgen extra	
Alimento representativo	Aceite de oliva virgen extra.
Componentes principales	Ácido oleico, hidroxitirosol, oleuropeína y otros compuestos fenólicos.
Mecanismo propuesto	Su composición lipídica y fenólica puede contribuir favorablemente al perfil cardiometabólico y a procesos relacionados con la inflamación y el equilibrio oxidativo.
Evidencia científica	Su mayor respaldo procede de su incorporación dentro del patrón alimentario mediterráneo, asociado con beneficios cardiovasculares y metabólicos. No debe interpretarse como un tratamiento hepático aislado (Estruch et al., 2018).
Frutos secos	
Alimentos representativos	Nueces, almendras y avellanas.
Componentes principales	Ácidos grasos insaturados, fibra, vitamina E, minerales y polifenoles.
Mecanismo propuesto	Pueden favorecer el perfil lipídico y otros componentes de la salud cardiometabólica cuando sustituyen alimentos de menor calidad nutricional.

Evidencia científica	Estudios observacionales y ensayos nutricionales respaldan su incorporación dentro de patrones alimentarios saludables, aunque sus efectos no deben interpretarse como hepatoprotección específica independiente del resto de la dieta.
Legumbres	
Alimentos representativos	Lentejas, frijoles y garbanzos.
Componentes principales	Fibra fermentable, proteínas vegetales, almidón resistente y polifenoles.
Mecanismo propuesto	Pueden contribuir al control glucémico, la saciedad y el metabolismo lipídico, además de proporcionar sustratos fermentables para la microbiota intestinal.
Evidencia científica	Su consumo se relaciona con beneficios cardiometabólicos y constituye un componente recomendable de patrones alimentarios saludables; la evidencia específicamente hepatoprotectora es menos directa (Becerra-Tomás et al., 2019).
Pescado azul	
Alimentos representativos	Sardina, salmón y anchoveta.
Componentes principales	Ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
Mecanismo propuesto	Estos ácidos grasos poliinsaturados pueden modificar el metabolismo de los triglicéridos y diferentes procesos metabólicos e inflamatorios.
Evidencia científica	Los estudios muestran efectos sobre los triglicéridos y algunos parámetros relacionados con la grasa hepática, aunque los resultados clínicos son variables y no justifican considerarlos un tratamiento independiente de la enfermedad hepática (Parker et al., 2012).
Cúrcuma	
Alimento representativo	Curcuma longa.
Componente principal	Curcumina.

Mecanismo propuesto	La curcumina presenta propiedades antioxidantes y antiinflamatorias demostradas principalmente mediante estudios mecanísticos y experimentales.
Evidencia científica	La evidencia clínica continúa siendo emergente y no permite establecer la cúrcuma o la curcumina como tratamiento habitual de las enfermedades hepáticas (Hewlings & Kalman, 2017).
Jengibre	
Alimento representativo	Zingiber officinale.
Componentes principales	Gingeroles y shogaoles.
Mecanismo propuesto	Estos compuestos presentan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias estudiadas principalmente en modelos experimentales.
Evidencia científica	Existe plausibilidad biológica, pero la evidencia clínica específicamente relacionada con enfermedades hepáticas es limitada (Mashhadi et al., 2013).
Cardo mariano	
Producto representativo	Silybum marianum.
Componentes principales	Silimarina y silibina.
Mecanismo propuesto	Se han descrito propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y posibles efectos sobre procesos celulares relacionados con la lesión hepática.
Evidencia científica	Los ensayos clínicos presentan resultados heterogéneos y no demuestran de manera consistente que el cardo mariano modifique la progresión de las enfermedades hepáticas. No debe sustituir los tratamientos establecidos (Federico et al., 2017).

Las bebidas requieren una valoración igualmente diferenciada. Algunas, particularmente el café, presentan asociaciones epidemiológicas relativamente consistentes con determinados

desenlaces hepáticos, mientras que otras cuentan con evidencia más limitada o aportan beneficios fundamentalmente relacionados con la hidratación y la salud metabólica general. La Tabla 3.13 sintetiza las bebidas analizadas, sus principales componentes y los mecanismos propuestos, permitiendo distinguir los efectos respaldados científicamente de las afirmaciones sobre supuestas propiedades de "limpieza" o "desintoxicación" hepática.

Tabla 3.13. Bebidas y salud hepática.

Bebida	Descripción
Café	
Presentación	Café filtrado o instantáneo.
Componentes principales	Cafeína, ácidos clorogénicos, diterpenos y otros compuestos fenólicos.
Mecanismo propuesto	Sus componentes han sido relacionados con mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios y con la modulación de procesos vinculados con la fibrogénesis.
Evidencia científica	Los estudios observacionales muestran asociaciones relativamente consistentes entre el consumo habitual de café y un menor riesgo de determinados desenlaces hepáticos adversos. Estas asociaciones no demuestran que el café constituya por sí mismo un tratamiento de la enfermedad hepática (Kennedy et al., 2017).
Té verde	
Presentación	Infusión obtenida de Camellia sinensis.
Componentes principales	Catequinas, especialmente epigalocatequina-3-galato, y otros polifenoles.
Mecanismo propuesto	Sus compuestos fenólicos presentan actividad antioxidante y han sido estudiados por su posible influencia sobre el metabolismo de los lípidos y diferentes respuestas inflamatorias.

Evidencia científica	Los resultados clínicos son variables y no permiten considerar el té verde un tratamiento específico de las enfermedades hepáticas. Debe distinguirse el consumo tradicional de la bebida de los extractos concentrados, que pueden presentar un perfil de seguridad diferente (Esmaeelpanah et al., 2021).
Té negro	
Presentación	Infusión de hojas de Camellia sinensis sometidas a un proceso de oxidación enzimática.
Componentes principales	Teaflavinas, tearubiginas y otros polifenoles.
Mecanismo propuesto	Sus compuestos bioactivos han mostrado propiedades antioxidantes y posibles efectos sobre diferentes procesos metabólicos.
Evidencia científica	Existe evidencia sobre determinados efectos cardiovasculares y metabólicos del té negro, pero el respaldo clínico específicamente relacionado con la prevención o tratamiento de enfermedades hepáticas es limitado (Schütz et al., 2006).
Agua	
Presentación	Agua potable.
Componente principal	Agua.
Función fisiológica	La hidratación adecuada contribuye al mantenimiento del equilibrio hídrico y de numerosas funciones metabólicas y fisiológicas del organismo.
Evidencia científica	Su importancia fisiológica está sólidamente establecida, pero una mayor ingesta de agua no debe interpretarse como un procedimiento específico para "limpiar" o desintoxicar el hígado (Popkin et al., 2010).
Agua con limón	
Presentación	Agua con limón.
Componentes principales	Agua, vitamina C y flavonoides procedentes del limón.

Mecanismo propuesto	Contribuye principalmente a la hidratación y aporta pequeñas cantidades de determinados micronutrientes y compuestos bioactivos, dependiendo de la cantidad de limón utilizada.
Evidencia científica	No existe evidencia clínica suficiente que demuestre que el agua con limón desintoxique, limpie o regenere el hígado. Su posible utilidad deriva principalmente de la hidratación y de su empleo como alternativa a bebidas azucaradas (Carr & Maggini, 2017).
Vinagre de manzana	
Presentación	Vinagre obtenido mediante fermentación y posterior transformación del alcohol en ácido acético.
Componente principal	Ácido acético.
Mecanismo propuesto	El ácido acético ha sido relacionado con modificaciones modestas de la respuesta de la glucosa después de las comidas. Estos efectos metabólicos no equivalen a una acción de "limpieza" hepática.
Evidencia científica	Algunos estudios pequeños han observado efectos sobre la glucosa después de las comidas, pero no existe evidencia clínica suficiente para afirmar que el vinagre de manzana elimine grasa hepática o desintoxique el hígado (Johnston et al., 2004).

Finalmente, los suplementos constituyen el grupo que exige mayor cautela interpretativa, debido a que la demostración de mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios o metabólicos no implica necesariamente eficacia clínica. Algunos poseen aplicaciones respaldadas en situaciones o poblaciones específicas, mientras que otros mantienen resultados heterogéneos, emergentes o insuficientes. La Tabla 3.14 compara los suplementos estudiados en relación con las enfermedades hepáticas, sus mecanismos propuestos y la evidencia clínica disponible, destacando que su utilización

debe responder a una indicación fundamentada y no sustituir las intervenciones nutricionales, metabólicas o terapéuticas establecidas.

Tabla 3.14. Suplementos estudiados en enfermedad hepática.

Suplemento	Compuesto activo	Mecanismo	Evidencia clínica
Vitamina E	α-tocoferol	Antioxidante liposoluble que disminuye la peroxidación lipídica y protege las membranas celulares frente al daño oxidativo.	Se ha observado beneficio histológico, incluida mejoría de la esteatohepatitis, principalmente en pacientes con MASH sin diabetes (Sanyal et al., 2010).
N-acetilcisteína (NAC)	Precursor de glutatión	Incrementa la disponibilidad de cisteína para la síntesis de glutatión reducido (GSH), contribuyendo a disminuir el estrés oxidativo celular.	Aunque existe sólido sustento bioquímico y experimental de su acción antioxidante, la evidencia clínica es insuficiente para recomendar su uso rutinario como tratamiento de MASLD/MASH (Samuni et al., 2013).
Glutatión	Glutatión reducido (GSH)	Constituye uno de los principales sistemas antioxidantes intracelulares y participa en la neutralización de especies reactivas de oxígeno y procesos de detoxificación celular.	La evidencia clínica sobre suplementación oral es limitada, en parte por aspectos relacionados con su absorción, biodisponibilidad y heterogeneidad de las formulaciones estudiadas (Pizzorno, 2014).

Omega-3 (EPA/DHA)	Ácidos grasos poliinsaturados omega-3	Modulan el metabolismo lipídico, reducen la síntesis y acumulación de triglicéridos y pueden ejercer efectos antiinflamatorios.	Se han descrito reducciones de triglicéridos y de grasa hepática en algunos estudios; sin embargo, el beneficio sobre los principales desenlaces histológicos de MASLD/MASH es menos consistente (Parker et al., 2012).
Probióticos	Principalmente especies de Lactobacillus y Bifidobacterium	Modulan la microbiota intestinal y el eje intestino-hígado, con potencial reducción de la permeabilidad intestinal, endotoxemia e inflamación sistémica.	Los estudios clínicos han comunicado mejorías variables en aminotransferasas, parámetros metabólicos y composición de la microbiota; la heterogeneidad de cepas, dosis y duración limita conclusiones definitivas (Sharma et al., 2013).
Prebióticos	Inulina, fructooligosacáridos y otros sustratos fermentables	Favorecen selectivamente microorganismos intestinales beneficiosos y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), contribuyendo a la regulación metabólica y del eje intestino-hígado.	Existe evidencia emergente sobre efectos favorables en la microbiota y el metabolismo; sin embargo, la evidencia clínica específica para enfermedad hepática continúa siendo limitada (Gibson et al., 2017).
Vitamina D	Colecalciferol (vitamina D3)	Participa en la regulación inmunológica e inflamatoria y puede relacionarse con vías metabólicas implicadas en resistencia a la insulina y enfermedad hepática.	Los niveles bajos de vitamina D se han asociado frecuentemente con MASLD; no obstante, las asociaciones observacionales no establecen causalidad y la evidencia sobre el beneficio terapéutico de la suplementación es inconsistente (Eliades et al., 2013).

La evidencia disponible sobre nutrición y salud hepática presenta diferentes grados de solidez y no permite atribuir el mismo valor clínico a todas las intervenciones estudiadas. Las estrategias con mayor respaldo se concentran principalmente en cambios sostenidos del patrón alimentario, el control del exceso de peso cuando está presente y la actividad física, mientras que determinados alimentos y bebidas muestran beneficios fundamentalmente como componentes de patrones dietéticos saludables o mediante asociaciones observacionales.

En otros casos, como los probióticos, prebióticos, la cúrcuma o algunos compuestos del té verde, los resultados son prometedores, pero todavía no permiten establecer recomendaciones terapéuticas generales. En el extremo opuesto se encuentran las prácticas de "desintoxicación" y diversos productos comerciales patrocinados para "limpiar" el hígado, cuyas afirmaciones no cuentan con suficiente respaldo clínico. La Tabla 3.15 resume esta gradación de la evidencia y permite distinguir las intervenciones consolidadas de aquellas que requieren mayor investigación o que no han demostrado los efectos hepáticos que se les atribuyen.

Tabla 3. 15. Resumen de evidencia.

Nivel	Intervenciones con mayor respaldo
Alta evidencia	Dieta mediterránea, pérdida de peso, actividad física, café moderado, reducción de ultraprocesados
Moderada evidencia	Fibra dietaria, frutos secos, aceite de oliva, vegetales, omega-3
Emergente	Probióticos, prebióticos, cúrcuma, té verde, arándanos
Limitada insuficiente	Detox, vinagre de manzana para hígado graso, clorofila líquida, suplementos combinados comerciales

La evidencia sobre alimentación y salud hepática adquiere mayor utilidad cuando los mecanismos biológicos y los resultados de la investigación se relacionan con su aplicación cotidiana y con las precauciones que deben considerarse. Un alimento puede contener compuestos con actividad antioxidante, antiinflamatoria o metabólica demostrada experimentalmente sin que ello implique necesariamente un efecto hepatoprotector clínicamente establecido.

Asimismo, el grado de respaldo científico varía entre los diferentes grupos alimentarios y debe interpretarse considerando la cantidad consumida, el patrón dietético general, las características individuales y la presencia de enfermedades concomitantes. La Tabla 3.16 integra estos elementos al presentar los principales alimentos relacionados con la salud hepática, sus componentes bioactivos, los mecanismos propuestos, el nivel de evidencia, sus posibles aplicaciones prácticas y las precauciones pertinentes, ofreciendo una visión comparativa que permite trasladar la evidencia científica al contexto nutricional sin atribuir propiedades terapéuticas que no hayan sido demostradas.

Tabla 3.16. Tabla maestra de alimentos, bebidas y suplementos relacionados con salud hepática: mecanismos moleculares, evidencia científica, aplicación práctica y precauciones.

Alimento o compuesto	Descripción
Vegetales crucíferos	
Ejemplos	Brócoli, coliflor, repollo, col rizada y coles de Bruselas.
Componentes bioactivos	Glucosinolatos, sulforafano e isotiocianatos.

Mecanismo propuesto	Modulación de sistemas celulares relacionados con la respuesta antioxidante y el estrés oxidativo.
Evidencia disponible	El respaldo es principalmente mecanístico y experimental, con estudios en humanos todavía limitados (Dinkova-Kostova & Kostov, 2012; Fahey & Talalay, 1999).
Aplicación práctica	Incorporarlos con regularidad dentro de una alimentación rica en vegetales.
Precauciones	Los suplementos concentrados de sulforafano no equivalen al consumo de vegetales completos.
Ajo	
Nombre científico	Allium sativum.
Componentes bioactivos	Alicina, ajoeno y sulfuros de dialilo.
Mecanismo propuesto	Actividad antioxidante y posible modulación de mecanismos inflamatorios.
Evidencia disponible	La evidencia es predominantemente experimental y clínica limitada (Bayan et al., 2014).
Aplicación práctica	Puede utilizarse habitualmente como condimento dentro de una alimentación saludable.
Precauciones	Las dosis elevadas o los suplementos concentrados pueden requerir precaución en personas que utilizan medicamentos anticoagulantes.
Cebolla	
Nombre científico	Allium cepa.
Componentes bioactivos	Quercetina y compuestos azufrados.
Mecanismo propuesto	Actividad antioxidante y antiinflamatoria observada principalmente en estudios experimentales.
Evidencia disponible	El respaldo clínico específicamente relacionado con enfermedad hepática es limitado.
Aplicación práctica	Puede formar parte habitual de patrones alimentarios ricos en vegetales.
Precauciones	Puede producir molestias gastrointestinales en personas susceptibles.

Huevos	
Presentación	Huevo entero.
Componentes bioactivos	Metionina, cisteína, colina y proteínas de alto valor biológico.
Mecanismo propuesto	Los aminoácidos azufrados participan en la síntesis de glutatión, mientras que la colina interviene en el metabolismo y transporte de lípidos.
Evidencia disponible	Existe un sólido respaldo fisiológico para sus funciones nutricionales, aunque ello no implica una acción hepatoprotectora específica del huevo (Lu, 2013).
Aplicación práctica	Consumo moderado dentro de una alimentación equilibrada.
Precauciones	Debe individualizarse cuando existan indicaciones dietéticas específicas.
Verduras de hoja verde	
Ejemplos	Espinaca, rúcula, berro y acelga.
Componentes bioactivos	Fibra, nitratos naturales, carotenoides, folatos y polifenoles.
Mecanismo propuesto	Contribución a la salud intestinal, la calidad dietética y procesos metabólicos relacionados con la comunicación entre intestino e hígado.
Evidencia disponible	Su mayor respaldo deriva de su integración en patrones alimentarios saludables y del papel de la fibra y la microbiota en la regulación metabólica (Tilg et al., 2016).
Aplicación práctica	Consumir diariamente una variedad de verduras.
Precauciones	En personas con tratamientos anticoagulantes específicos, la ingesta de vitamina K debe mantenerse estable y ajustarse al tratamiento.
Frutas enteras	
Ejemplos	Manzana, frutos rojos y cítricos.
Componentes bioactivos	Fibra soluble, flavonoides y vitamina C.

Mecanismo propuesto	Contribución al control metabólico, al aporte antioxidante y a la calidad global de la dieta.
Evidencia disponible	El respaldo es mayor para el consumo de frutas enteras dentro de una alimentación saludable que para atribuirles un efecto hepatoprotector específico (Slavin & Lloyd, 2012).
Aplicación práctica	Priorizar frutas enteras frente a jugos azucarados.
Precauciones	La cantidad debe individualizarse según el contexto metabólico y nutricional.
Arándanos	
Nombre científico	Especies del género Vaccinium.
Componentes bioactivos	Antocianinas y flavonoles.
Mecanismo propuesto	Modulación del estrés oxidativo, la inflamación y algunos procesos metabólicos.
Evidencia disponible	Existen estudios clínicos y metabólicos de interés, pero no una dosis terapéutica establecida para enfermedades hepáticas (Kalt et al., 2020).
Aplicación práctica	Consumir fruta entera dentro de un patrón alimentario saludable.
Precauciones	No deben presentarse como tratamiento específico de la enfermedad hepática.
Uvas y derivados	
Ejemplos	Uvas y productos derivados de la uva.
Componentes bioactivos	Resveratrol y proantocianidinas.
Mecanismo propuesto	Posible modulación del metabolismo energético y de procesos oxidativos e inflamatorios.
Evidencia disponible	El respaldo es principalmente experimental y mecanístico; la evidencia clínica específica es limitada (Baur & Sinclair, 2006).
Aplicación práctica	Priorizar la fruta entera.

Precauciones	Los suplementos de resveratrol no son equivalentes al consumo de uvas.
Aceite de oliva virgen extra	
Componentes bioactivos	Ácido oleico, hidroxitirosol y oleuropeína.
Mecanismo propuesto	Posibles efectos favorables sobre sensibilidad a la insulina, inflamación y metabolismo lipídico dentro de un patrón dietético adecuado.
Evidencia disponible	Su mayor respaldo procede de su integración en el patrón alimentario mediterráneo, asociado con beneficios metabólicos y cardiovasculares (Estruch et al., 2018).
Aplicación práctica	Incorporarlo dentro de un patrón mediterráneo ajustado a las necesidades energéticas.
Precauciones	Su elevada densidad energética exige considerar la cantidad total consumida.
Nueces y otros frutos secos	
Ejemplos	Nueces, almendras y avellanas.
Componentes bioactivos	Ácidos grasos insaturados, vitamina E y polifenoles.
Mecanismo propuesto	Posibles efectos favorables sobre el perfil lipídico y la salud cardiometabólica.
Evidencia disponible	Estudios observacionales y ensayos nutricionales respaldan su inclusión en patrones alimentarios saludables.
Aplicación práctica	Consumir porciones moderadas, preferentemente sin sal añadida.
Precauciones	Alta densidad energética y riesgo de reacciones alérgicas en personas susceptibles.
Legumbres	
Ejemplos	Lentejas, garbanzos y frijoles.
Componentes bioactivos	Fibra fermentable, proteínas vegetales y polifenoles.
Mecanismo propuesto	Pueden contribuir al control de la glucosa, la saciedad, la microbiota intestinal y el metabolismo lipídico.

Evidencia disponible	Su consumo forma parte de patrones dietéticos relacionados con beneficios cardiometabólicos; la evidencia específicamente hepatoprotectora es más indirecta (Becerra-Tomás et al., 2019).
Aplicación práctica	Incorporarlas varias veces por semana dentro de una alimentación equilibrada.
Precauciones	La preparación puede requerir ajustes en personas con intolerancia digestiva.
Pescado azul	
Ejemplos	Anchoveta, sardina y salmón.
Componentes bioactivos	Ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
Mecanismo propuesto	Modulación del metabolismo de los triglicéridos y de determinados procesos inflamatorios.
Evidencia disponible	Algunos estudios muestran cambios favorables en triglicéridos y grasa hepática, aunque los resultados clínicos son variables (Parker et al., 2012).
Aplicación práctica	Puede incorporarse regularmente como fuente de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.
Precauciones	Considerar el tipo de especie y la exposición potencial a contaminantes.
Cúrcuma	
Nombre científico	Curcuma longa.
Componente bioactivo principal	Curcumina.
Mecanismo propuesto	Actividad antioxidante y antiinflamatoria demostrada principalmente mediante estudios experimentales.
Evidencia disponible	La evidencia clínica continúa siendo emergente y no permite considerarla un tratamiento establecido de las enfermedades hepáticas (Hewlings & Kalman, 2017).
Aplicación práctica	Puede utilizarse como especia culinaria.

Precauciones	Los extractos concentrados presentan biodisponibilidad variable y pueden requerir precaución ante determinados tratamientos farmacológicos.
Jengibre	
Nombre científico	Zingiber officinale.
Componentes bioactivos	Gingeroles y shogaoles.
Mecanismo propuesto	Actividad antioxidante y antiinflamatoria observada principalmente en estudios experimentales.
Evidencia disponible	La evidencia clínica específicamente relacionada con la enfermedad hepática sigue siendo limitada (Mashhadi et al., 2013).
Aplicación práctica	Puede utilizarse habitualmente como alimento o especia.
Precauciones	Las dosis elevadas o suplementos concentrados pueden requerir precaución en personas con tratamientos que aumentan el riesgo de sangrado.

La valoración de bebidas y suplementos relacionados con la salud hepática requiere considerar simultáneamente sus mecanismos propuestos, la calidad de la evidencia y los posibles riesgos asociados. Mientras algunas bebidas, como el café, cuentan con asociaciones epidemiológicas relativamente consistentes, otras presentan beneficios principalmente fisiológicos o metabólicos y no deben interpretarse como tratamientos hepáticos específicos. En el caso de los suplementos, la evidencia es más variable y depende de la indicación, la dosis y las características del paciente. La Tabla 3.17 resume estas diferencias y permite contrastar el posible beneficio de cada producto con sus limitaciones y precauciones de seguridad.

Tabla 3.17. Bebidas y suplementos: evidencia, mecanismos y seguridad.

Producto o grupo	Descripción
Café	
Presentación	Café filtrado o instantáneo.
Componentes principales	Polifenoles, cafeína y otros compuestos bioactivos.
Mecanismo propuesto	Posible modulación del estrés oxidativo, la inflamación y procesos relacionados con la fibrogénesis.
Evidencia científica	Existe evidencia epidemiológica consistente que relaciona su consumo habitual con mejores desenlaces hepáticos, aunque no constituye un tratamiento específico (Kennedy et al., 2017).
Aplicación práctica	Puede formar parte de una alimentación saludable en personas sin contraindicaciones específicas.
Riesgos y precauciones	Puede favorecer ansiedad, insomnio o palpitaciones en personas sensibles a la cafeína.
Té verde	
Componentes principales	Catequinas, especialmente epigalocatequina-3-galato.
Mecanismo propuesto	Actividad antioxidante y posible modulación del metabolismo lipídico y de procesos inflamatorios.
Evidencia científica	La evidencia clínica es moderada y heterogénea; los resultados no permiten considerarlo un tratamiento específico de enfermedad hepática (Esmaeelpanah et al., 2021).
Aplicación práctica	Preferir el consumo como bebida tradicional y evitar extrapolar los efectos de extractos concentrados.
Riesgos y precauciones	Los extractos concentrados pueden asociarse con lesión hepática en casos poco frecuentes.
Agua	
Componente principal	Agua.

Función fisiológica	Contribuye al mantenimiento del equilibrio hídrico y de múltiples funciones metabólicas del organismo.
Evidencia científica	Su función fisiológica es esencial, pero no existe evidencia de que una ingesta superior a las necesidades individuales produzca una "limpieza" hepática específica (Popkin et al., 2010).
Aplicación práctica	Consumir según las necesidades individuales de hidratación.
Riesgos y precauciones	Un consumo excesivo extremo puede alterar el equilibrio hidroelectrolítico.
Agua con limón	
Componentes principales	Agua, vitamina C y flavonoides cítricos.
Mecanismo propuesto	Aporta hidratación y compuestos con actividad antioxidante, sin evidencia de efecto específico de desintoxicación hepática.
Evidencia científica	No existe evidencia clínica directa de que el agua con limón limpie, regenere o desintoxique el hígado (Carr & Maggini, 2017).
Aplicación práctica	Puede utilizarse como alternativa a bebidas azucaradas cuando se consume sin azúcar añadida.
Riesgos y precauciones	El consumo frecuente y concentrado puede favorecer irritación oral o erosión dental.
Vinagre de manzana	
Componente principal	Ácido acético.
Mecanismo propuesto	Puede producir modificaciones modestas de la respuesta de la glucosa después de las comidas.
Evidencia científica	Algunos estudios pequeños han mostrado efectos sobre la glucosa posprandial, pero no existe evidencia suficiente de beneficio hepático directo (Johnston et al., 2004).
Aplicación práctica	Puede utilizarse como condimento dentro de una alimentación habitual.

Riesgos y precauciones	El consumo excesivo puede ocasionar molestias gastrointestinales y erosión del esmalte dental.
Vitamina E	
Componente activo	Alfa-tocoferol.
Mecanismo propuesto	Reduce la peroxidación lipídica y contribuye a la protección antioxidante de las membranas celulares.
Evidencia científica	Ha mostrado beneficios histológicos en pacientes seleccionados con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica y sin diabetes mellitus, pero no constituye una intervención universal (Sanyal et al., 2010).
Aplicación práctica	Debe considerarse únicamente en contextos clínicos seleccionados y bajo valoración profesional.
Riesgos y precauciones	Las dosis elevadas y prolongadas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos, incluido sangrado en determinados pacientes.
N-acetilcisteína	
Componente funcional	Precursor de cisteína para la síntesis de glutatión.
Mecanismo propuesto	Favorece la reposición de glutatión y contribuye a la defensa antioxidante celular.
Evidencia científica	Su eficacia está sólidamente establecida en intoxicación por paracetamol, pero es insuficiente para recomendar su uso rutinario en enfermedades hepáticas crónicas (Samuni et al., 2013).
Aplicación práctica	Reservar para indicaciones clínicas específicas.
Riesgos y precauciones	Puede producir náuseas y otras molestias gastrointestinales; algunas formulaciones requieren vigilancia clínica.
Cardo mariano	
Componente principal	Silimarina.

Mecanismo propuesto	Propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y posibles efectos sobre mecanismos relacionados con la lesión hepatocitaria.
Evidencia científica	Los estudios clínicos muestran resultados variables y no demuestran de manera consistente que modifique la progresión de la enfermedad hepática (Federico et al., 2017).
Aplicación práctica	No debe sustituir tratamientos médicos o nutricionales establecidos.
Riesgos y precauciones	Los productos comerciales pueden presentar variabilidad en composición, concentración y calidad.
Probióticos	
Componentes principales	Microorganismos de géneros como Lactobacillus y Bifidobacterium.
Mecanismo propuesto	Posible modulación de la microbiota intestinal y de la comunicación entre intestino e hígado.
Evidencia científica	La evidencia es emergente y los efectos observados sobre marcadores hepáticos y microbiota son variables (Sharma et al., 2013).
Aplicación práctica	Su uso debe individualizarse según la indicación clínica y el producto utilizado.
Riesgos y precauciones	Las personas inmunodeprimidas o con enfermedades graves requieren evaluación clínica antes de su uso.
Ácidos grasos omega-3	
Componentes principales	Ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.
Mecanismo propuesto	Pueden disminuir los triglicéridos y modular determinados procesos metabólicos e inflamatorios.
Evidencia científica	La evidencia es moderada para la reducción de triglicéridos, pero más limitada para establecer un efecto específico sobre la progresión de la enfermedad hepática (Parker et al., 2012).

Aplicación práctica	Pueden considerarse en pacientes seleccionados, especialmente cuando existe hipertrigliceridemia.
Riesgos y precauciones	Las dosis elevadas deben utilizarse bajo supervisión profesional y considerando posibles interacciones o riesgos individuales.

La evidencia revisada confirma que la protección de la salud hepática depende principalmente de intervenciones sostenidas sobre la alimentación, la actividad física, la composición corporal y los factores de riesgo metabólicos, más que del consumo aislado de alimentos, bebidas o suplementos. Los patrones alimentarios saludables y la reducción de peso cuando existe exceso ponderal presentan un respaldo considerablemente mayor que las estrategias comercializadas como métodos de "limpieza" o "desintoxicación" hepática.

Determinados alimentos y bebidas contienen compuestos con mecanismos biológicos plausibles, pero su presencia no demuestra por sí misma un efecto hepatoprotector clínico. El café destaca por asociaciones epidemiológicas favorables, mientras que productos como el té verde, los probióticos, el cardo mariano y los ácidos grasos omega-3 presentan grados variables de evidencia y no deben considerarse tratamientos universales.

Los suplementos requieren especial prudencia, ya que sus beneficios dependen de la indicación clínica, la población estudiada, la dosis y la calidad de la evidencia. Por ello, la nutrición hepatoprotectora debe entenderse como una estrategia integral, individualizada y basada en evidencia, en la que ningún producto sustituye el diagnóstico, el tratamiento médico ni las modificaciones sostenibles del estilo de vida.



04.

Regulación, intervención y monitorización de la salud hepática: de los ritmos biológicos a la decisión clínica

Danny Estrada Rodriguez[1]

Lilia Azucena Toral Morante[2]

John Collachagua Echevarria[3]

[1] Universidad Técnica de Babahoyo. Ecuador.

[2] Instituto Tecnológico Superior Bolivariano. Ecuador.

[3] Universidad Científica del Sur. Perú.

4.1. Ritmos circadianos y regulación metabólica del hígado

Los ritmos circadianos desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y en la coordinación

funcional entre órganos y tejidos. Estas oscilaciones biológicas, con una periodicidad aproximada de 24 horas, permiten organizar temporalmente numerosos procesos fisiológicos y adaptar el metabolismo a los ciclos diarios de actividad, descanso, alimentación y ayuno. La alteración persistente de esta organización temporal, denominada cronodisrupción, puede modificar la sincronización entre los relojes biológicos y favorecer alteraciones metabólicas e inflamatorias. Factores como el trabajo por turnos, los trastornos del sueño, determinados condicionantes genéticos y los cambios en los horarios de alimentación pueden contribuir a esta desalineación, especialmente cuando actúan de manera prolongada (Kolbe & Oster, 2019; Shen et al., 2021).

El hígado y el intestino se encuentran particularmente vinculados con esta organización temporal debido a su participación en la utilización, transformación, almacenamiento y distribución de nutrientes y metabolitos. Los mecanismos circadianos intervienen en la regulación de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, mientras que en el hígado también influyen sobre la biotransformación de xenobióticos y el transporte hepatobiliar. La expresión y actividad de determinadas enzimas encargadas del metabolismo de sustancias exógenas presentan variaciones circadianas, al igual que algunos sistemas de transporte involucrados en su eliminación. Estos hallazgos indican que la capacidad metabólica hepática no permanece constante durante todo el día, sino que se encuentra temporalmente organizada (Chen et al., 2021; Lin et al., 2019; Zhao et al., 2019).

La interacción entre intestino, microbiota y metabolismo añade otra dimensión a esta regulación. Los ritmos circadianos mantienen una relación bidireccional con la microbiota intestinal, cuya composición y actividad pueden variar de acuerdo con los ciclos de alimentación y ayuno. A su vez,

las alteraciones de esta organización temporal pueden repercutir sobre procesos metabólicos e inflamatorios, estableciendo conexiones entre la cronodisrupción, el metabolismo y la comunicación intestino-hígado (Bishehsari et al., 2020; Mashaqi & Gozal, 2020). Esta interacción ayuda a explicar por qué la regularidad de los ciclos de alimentación, actividad y descanso puede adquirir relevancia para la conservación de la homeostasis metabólica.

Los ritmos circadianos son oscilaciones biológicas endógenas que persisten aproximadamente cada 24 horas y permiten anticipar cambios recurrentes del ambiente. En los mamíferos, el núcleo supraquiasmático localizado en el hipotálamo actúa como principal reloj circadiano central, aunque no constituye el único generador de ritmicidad. El hígado, el intestino y numerosos órganos poseen relojes periféricos capaces de mantener oscilaciones propias y de responder a señales metabólicas. El sistema circadiano presenta tres propiedades fundamentales: mantiene ritmicidad incluso en ausencia temporal de señales ambientales, conserva una periodicidad relativamente estable frente a determinadas variaciones fisiológicas y puede sincronizarse con estímulos externos. Entre estos últimos, la luz constituye el principal sincronizador del reloj central, mientras que la alimentación representa una señal especialmente importante para los relojes periféricos y el metabolismo (Green, 2018; Hurni et al., 2022; Lewis et al., 2020).

La organización de este sistema y la relación entre el reloj circadiano central y los relojes periféricos se representan en la Figura 4.1. Esta coordinación permite que las funciones hepáticas se ajusten temporalmente a las demandas metabólicas del organismo y constituye la base para comprender por qué una alteración sostenida de los ritmos biológicos puede repercutir sobre la función metabólica del hígado.

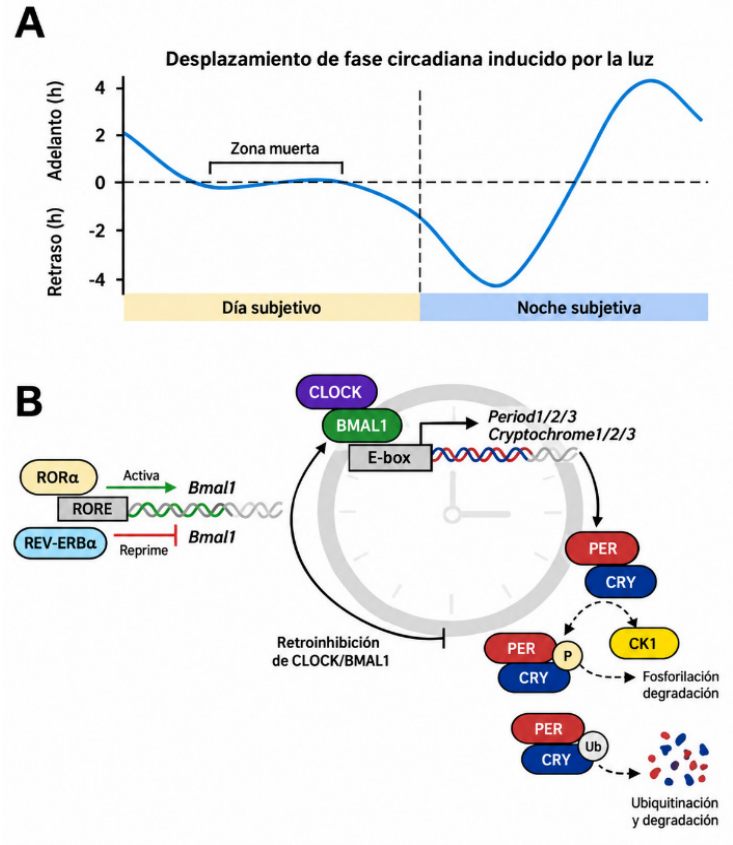


Figura 4.1. El reloj circadiano de los mamíferos.

Fuente: Adaptada de Ferrell (2023).

Las necesidades energéticas del organismo varían durante el día, por lo que la estabilidad de los ritmos circadianos resulta importante para coordinar funciones relacionadas con el ciclo de sueño y vigilia, la temperatura corporal, la secreción hormonal, la disponibilidad de glucosa y la respuesta inflamatoria. El hígado posee un reloj periférico particularmente activo que organiza temporalmente numerosos procesos metabólicos. La evidencia experimental ha identificado mecanismos mediante los cuales componentes del reloj molecular regulan enzimas involucradas en la biotransformación de sustancias. BMAL1 participa en la regulación circadiana del

citocromo P450 3A11, mientras que PERIOD1 puede interactuar con el citocromo P450 2E1 y modificar temporalmente su actividad metabólica. Estos hallazgos muestran una estrecha relación entre el reloj molecular y los mecanismos hepáticos responsables de procesar xenobióticos (Ge et al., 2021; Lin et al., 2019; Zhao et al., 2019).

La regulación circadiana también alcanza otros componentes de la función hepatobiliar. La actividad de determinados transportadores involucrados en la eliminación de compuestos a través de la vía biliar presenta variaciones temporales, lo que demuestra que la organización circadiana afecta diferentes niveles del procesamiento hepático de sustancias. En particular, se ha descrito la participación del reloj circadiano en la regulación del transporte hepatobiliar mediado por la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (Oh et al., 2017). Esta evidencia refuerza la idea de que el momento biológico puede influir sobre la capacidad del hígado para metabolizar y eliminar determinados compuestos.

La pérdida persistente de sincronización entre el reloj circadiano central, los relojes periféricos y las señales ambientales puede alterar la homeostasis fisiológica. Esta cronodisrupción se ha relacionado con modificaciones del metabolismo y de las respuestas inflamatorias. Diferentes investigaciones también han establecido asociaciones entre alteraciones de los mecanismos circadianos y procesos cardiovasculares y neurodegenerativos, aunque estas relaciones deben interpretarse de acuerdo con el tejido, el mecanismo y la enfermedad estudiados. La desregulación circadiana no debe considerarse una causa única de enfermedades complejas, sino uno de los componentes capaces de interactuar con factores metabólicos, ambientales,

conductuales y genéticos (Kolbe & Oster, 2019; Lananna & Musiek, 2020; Rabinovich-Nikitin et al., 2019).

La relación entre el reloj circadiano y el sistema inmunitario constituye otro componente relevante de esta organización temporal. Diferentes poblaciones de leucocitos presentan variaciones dependientes de la hora del día en su distribución, tráfico y función, demostrando que componentes de la inmunidad innata y adaptativa se encuentran sometidos a regulación circadiana (Pick et al., 2019). Esta relación posee especial interés para el hígado debido a la importancia que tienen los mecanismos inmunitarios e inflamatorios en la aparición y progresión de diferentes enfermedades hepáticas.

La comunicación entre el sistema circadiano y la inflamación es bidireccional. El reloj biológico puede modular diferentes componentes de la respuesta inmunitaria y, a su vez, las señales inflamatorias pueden interferir con la maquinaria molecular responsable de mantener los ritmos circadianos. Un ejemplo importante corresponde al factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, cuya interacción con la proteína BMAL1 puede modificar el funcionamiento del reloj molecular. Este mecanismo establece una conexión entre inflamación y alteración circadiana y ayuda a comprender cómo una respuesta inflamatoria persistente puede contribuir a modificar la organización temporal celular (Shen et al., 2021).

La duración y el horario del sueño, la regularidad de los ciclos de actividad y descanso y el cronotipo también forman parte de esta organización temporal. El cronotipo expresa la tendencia individual hacia una mayor actividad y facilidad para dormir y despertar en momentos relativamente tempranos o tardíos del día. Estas diferencias individuales

deben distinguirse de la cronodisrupción, ya que presentar una preferencia circadiana determinada no constituye por sí mismo una condición patológica. El problema aparece fundamentalmente cuando existe una discrepancia persistente entre el tiempo biológico individual y las exigencias ambientales, laborales, alimentarias o sociales.

Esta relación adquiere especial importancia en la comunicación entre el hígado y el intestino. La microbiota intestinal presenta oscilaciones relacionadas con los ciclos de alimentación y ayuno y mantiene una interacción bidireccional con los mecanismos circadianos del huésped. La alteración de los ritmos biológicos puede modificar la composición y actividad metabólica de la microbiota, mientras que los productos derivados del metabolismo microbiano pueden influir sobre señales inmunitarias y metabólicas. De esta manera, la cronodisrupción puede extender sus efectos más allá de un órgano individual y afectar mecanismos de comunicación entre diferentes sistemas (Bishehsari et al., 2020; Kolbe & Oster, 2019; Mashaqi & Gozal, 2020).

Como se representa en la Figura 4.2, la alteración circadiana puede repercutir simultáneamente sobre diferentes componentes de la comunicación entre hígado e intestino. Los cambios persistentes en el sueño, la alimentación y los ciclos de actividad pueden favorecer una pérdida de sincronización entre el reloj central y los relojes periféricos. A partir de esta alteración pueden producirse modificaciones metabólicas, inmunitarias y microbianas que interactúan entre sí y pueden contribuir a generar un entorno fisiológico menos favorable para el mantenimiento de la homeostasis.

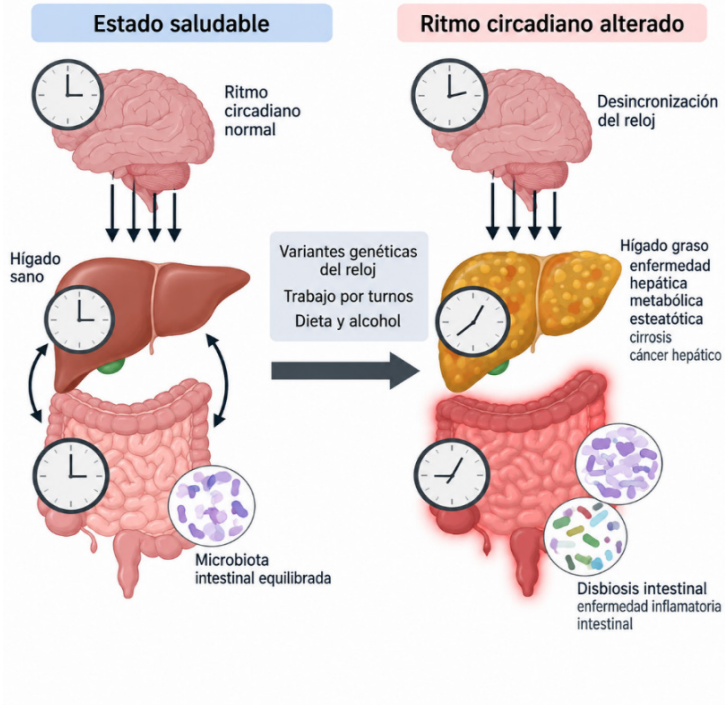


Figura 4.2. Alteración circadiana y mecanismos implicados en la patogénesis hepática e intestinal.

Fuente: Adaptada de Ferrell (2023).

La comprensión de estas relaciones permite superar la idea de que los ritmos circadianos constituyen únicamente un mecanismo relacionado con el sueño y la vigilia. En realidad, representan un sistema de organización temporal de la fisiología que coordina procesos metabólicos, inmunitarios, endocrinos e intestinales y contribuye a sincronizar la actividad de distintos órganos. El hígado ocupa una posición particularmente relevante dentro de esta red debido a que debe ajustar continuamente la captación, utilización, almacenamiento y transformación de nutrientes, además de participar en el metabolismo de los ácidos biliares, la biotransformación de xenobióticos y la eliminación de diferentes

compuestos. Esta organización temporal permite anticipar las variaciones fisiológicas asociadas con los períodos de alimentación, ayuno, actividad y descanso y adaptar la respuesta metabólica a las necesidades del organismo (Hurni et al., 2022; Lewis et al., 2020; Zhao et al., 2019).

Por esta razón, la homeostasis hepática no debe comprenderse únicamente desde la perspectiva de qué procesos metabólicos ocurren, sino también considerando cuándo ocurren y cómo se coordinan temporalmente. La actividad de determinadas enzimas, transportadores y vías metabólicas puede variar durante el ciclo circadiano, de modo que el momento de la alimentación, el período de actividad o descanso e incluso la administración de determinados medicamentos pueden interactuar con esta organización biológica. Esta dimensión temporal proporciona el fundamento fisiológico para campos como la cronoterapia y la crononutrición, que estudian respectivamente la relación entre el momento de una intervención farmacológica y su respuesta, y la influencia del horario de alimentación sobre la regulación metabólica. No obstante, la existencia de ritmicidad circadiana no implica que cualquier intervención sea más eficaz por administrarse a una hora determinada, por lo que su aplicación clínica debe sustentarse en evidencia específica para cada tratamiento o estrategia nutricional (Lewis et al., 2020).

La coordinación circadiana depende de la interacción entre el reloj central localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y numerosos relojes periféricos presentes en órganos como el hígado y el intestino. Esta arquitectura permite integrar señales ambientales, conductuales y metabólicas para mantener una adecuada sincronización interna. Sin embargo, diferentes factores pueden interferir con esta coordinación. Las

alteraciones de los ciclos de sueño y vigilia, el trabajo crónico por turnos y la irregularidad persistente de los horarios de alimentación pueden favorecer la cronodisrupción. Asimismo, las variaciones genéticas que afectan componentes del reloj molecular pueden modificar determinados aspectos de la regulación circadiana. Más que considerar estos factores de manera aislada, resulta necesario comprender que su persistencia y coexistencia pueden generar una discrepancia entre las señales ambientales, el reloj central y los relojes periféricos.

La alimentación desempeña un papel especialmente importante porque constituye una señal temporal capaz de influir sobre los relojes periféricos. No solo importa la composición de la dieta, sino también la distribución temporal de la ingesta. Los horarios irregulares de las comidas se han asociado con alteraciones metabólicas, mientras que los estudios sobre señales temporales derivadas de la alimentación han demostrado que el momento de la ingesta participa en la sincronización de diferentes procesos fisiológicos. De esta manera, una discordancia mantenida entre el período biológico de actividad, los horarios de alimentación y el ciclo de luz y oscuridad puede contribuir a una organización metabólica menos eficiente (Lewis et al., 2020; Sierra-Johnson et al., 2008).

El hígado resulta particularmente susceptible a estas alteraciones porque su reloj periférico coordina numerosas funciones esenciales para la homeostasis energética. La pérdida de sincronización circadiana puede modificar la regulación temporal del metabolismo de la glucosa y los lípidos, la actividad de enzimas involucradas en el procesamiento de xenobióticos y determinados mecanismos de transporte hepatobiliar. Esta relación adquiere especial relevancia en presencia de otros factores de riesgo metabólico, ya que la cronodisrupción puede

coexistir con obesidad, resistencia a la insulina y alteraciones inflamatorias. Por ello, debe entenderse como un posible componente modulador dentro de una red fisiopatológica multifactorial y no como una causa aislada de enfermedad hepática (Kolbe & Oster, 2019; Lin et al., 2019; Oh et al., 2017).

En este contexto, la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica representa un ejemplo de la estrecha relación existente entre metabolismo sistémico y función hepática. Su elevada frecuencia mundial y su asociación con alteraciones metabólicas han reforzado el interés por identificar factores capaces de participar en su aparición y progresión (Younossi et al., 2024). Sin embargo, la evidencia proporcionada por las fuentes utilizadas en este capítulo no permite afirmar de manera simplificada que la cronodisrupción produzca directamente enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica o carcinoma hepatocelular. Resulta científicamente más preciso señalar que la alteración circadiana puede interactuar con mecanismos metabólicos e inflamatorios implicados en la salud hepática y contribuir a un entorno biológico potencialmente desfavorable cuando coexisten otros factores de riesgo.

El intestino constituye el otro componente fundamental de esta interacción. La microbiota intestinal presenta oscilaciones relacionadas con los ciclos de alimentación y ayuno y mantiene una comunicación bidireccional con el sistema circadiano del huésped. La alteración persistente de los ritmos biológicos puede modificar la composición y actividad funcional de las comunidades microbianas intestinales, mientras que los metabolitos producidos por estas comunidades pueden influir sobre mecanismos metabólicos e inmunitarios. La desincronización

circadiana puede, por tanto, favorecer alteraciones de la homeostasis microbiana intestinal y contribuir a procesos de disbiosis, aunque sus manifestaciones y consecuencias dependen de múltiples factores ambientales y del huésped (Bishehsari et al., 2020; Mashaqi & Gozal, 2020).

La comunicación entre intestino e hígado amplifica la importancia de estas modificaciones. Los productos derivados de la microbiota y otros componentes procedentes del intestino alcanzan el hígado a través de la circulación portal, mientras que los ácidos biliares producidos y modificados mediante procesos hepáticos e intestinales participan a su vez en la regulación del ecosistema microbiano y del metabolismo del huésped. Los ácidos biliares no deben entenderse exclusivamente como sustancias necesarias para la digestión y absorción de lípidos, sino también como moléculas de señalización involucradas en la comunicación metabólica entre hígado, intestino y microbiota (Wahlström et al., 2016).

Por consiguiente, la cronodisrupción puede repercutir simultáneamente sobre diferentes niveles de la homeostasis. La alteración del sueño y de los horarios de actividad, la irregularidad alimentaria y otros factores capaces de desorganizar las señales temporales pueden afectar la sincronización entre el reloj central y los relojes periféricos, modificar procesos metabólicos e inflamatorios y alterar las interacciones entre microbiota, intestino e hígado. Como se representa en la Figura 4.2, estas relaciones forman una red bidireccional en la que la alteración de un componente puede repercutir sobre otros, sin que ello implique una relación causal simple o inevitable entre cronodisrupción y enfermedad.

Esta perspectiva permite comprender que preservar la organización circadiana forma parte de un sistema mucho más amplio de regulación metabólica. La

sincronización entre luz y oscuridad, sueño y vigilia, alimentación y ayuno, actividad y descanso contribuye a mantener una adecuada coordinación entre el sistema nervioso central y los órganos periféricos. En el hígado, esta temporalidad se integra con la regulación del metabolismo energético, la biotransformación de sustancias y la comunicación con el intestino y la microbiota. El estudio de estos mecanismos abre una dimensión adicional en la comprensión de la homeostasis hepática y proporciona el fundamento para analizar cómo el momento de las intervenciones farmacológicas y nutricionales puede influir sobre determinadas respuestas fisiológicas.

4.2. Cronoterapia y ritmos circadianos en la respuesta farmacológica

La cronoterapia se fundamenta en el aprovechamiento de la organización temporal del organismo para optimizar la respuesta a determinadas intervenciones farmacológicas. Su principio central consiste en reconocer que la eficacia, la tolerabilidad y la exposición a un medicamento pueden variar según el momento de su administración, debido a que numerosos procesos fisiológicos implicados en su absorción, distribución, metabolismo y excreción presentan oscilaciones circadianas. Desde esta perspectiva, la cronoterapia puede actuar directamente sobre componentes de la maquinaria circadiana o, de manera indirecta, ajustar el momento de administración de un tratamiento a los ritmos biológicos que condicionan su comportamiento en el organismo (Damato & Herzog, 2022).

El interés clínico por esta estrategia se ha extendido a diferentes áreas de la medicina. Se han estudiado intervenciones cronoterapéuticas en enfermedades cardiovasculares, cáncer y trastornos depresivos, aunque el grado de evidencia y su aplicabilidad clínica difieren considerablemente entre

enfermedades y tratamientos (Cunningham et al., 2019; Damato & Herzog, 2022; Hermida et al., 2020). En el ámbito hepatológico, la relación entre el reloj circadiano, el metabolismo energético y la biotransformación de medicamentos proporciona una base fisiológica para investigar posibles aplicaciones en enfermedades hepáticas. Sin embargo, con las fuentes disponibles en este capítulo no puede afirmarse que la cronoterapia constituya actualmente un tratamiento complementario establecido para la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica o el carcinoma hepatocelular. En estos contextos resulta más preciso considerarla un campo de investigación con potencial para contribuir a la individualización temporal de determinadas intervenciones.

Un ejemplo clínico utilizado para explicar este principio corresponde a la simvastatina. Este medicamento reduce la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la 3 hidroxi 3 metilglutaril coenzima A reductasa, enzima que desempeña un papel determinante en la biosíntesis hepática del colesterol. Debido a que la síntesis endógena de colesterol presenta variaciones temporales y la simvastatina posee una duración de acción relativamente corta, tradicionalmente se recomienda su administración durante la noche. La sincronización entre el momento de administración y el período de mayor actividad de la síntesis endógena de colesterol ilustra cómo el conocimiento de los ritmos fisiológicos puede incorporarse a una estrategia farmacológica. La evidencia revisada sobre el momento de administración de medicamentos respalda la relevancia clínica del horario para determinados fármacos, entre ellos algunas estatinas de acción corta.

La influencia del sistema circadiano sobre la farmacoterapia, sin embargo, es considerablemente

más amplia que este ejemplo. Como se representa en la Figura 4.3, un medicamento atraviesa diferentes etapas desde su entrada al organismo hasta su eliminación, y varias de ellas pueden encontrarse sometidas a regulación temporal. La absorción intestinal puede variar en función de cambios diarios en la motilidad gastrointestinal, el flujo sanguíneo y la actividad de transportadores. La distribución puede verse influida por oscilaciones fisiológicas relacionadas con la circulación y las proteínas plasmáticas. El hígado, por su parte, constituye un órgano central para la biotransformación de numerosos medicamentos, mientras que la eliminación hepatobiliar y renal completa el proceso mediante mecanismos que también pueden presentar variaciones temporales (Oh et al., 2017).

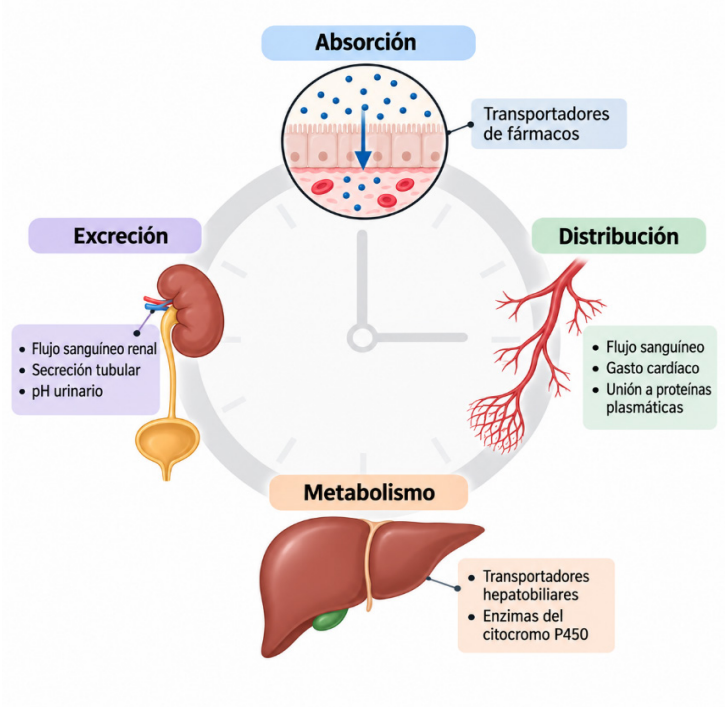


Figura 4.3. Regulación circadiana de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

Fuente: Adaptada de Ferrell (2023).

La relevancia del hígado dentro de este proceso deriva, en buena medida, de la regulación circadiana de los sistemas enzimáticos responsables de la biotransformación de xenobióticos. Diferentes componentes del reloj molecular participan en la regulación temporal de enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450. Se ha demostrado experimentalmente que CLOCK interviene en mecanismos relacionados con la capacidad hepática para procesar sustancias exógenas, mientras que BMAL1 participa en la regulación circadiana de la expresión del citocromo P450 3A11 en modelos murinos (Lin et al., 2019; Zhao et al., 2019). Estas observaciones proporcionan una conexión molecular entre el funcionamiento del reloj circadiano y las variaciones temporales del metabolismo farmacológico.

Los componentes PERIOD también participan en esta regulación. PERIOD1 puede modular rítmicamente el metabolismo de determinados compuestos mediante su interacción con el citocromo P450 2E1, mientras que PERIOD2 interviene en la regulación de la expresión y actividad del citocromo P450 2B10 en el hígado de ratón (Chen et al., 2021; Ge et al., 2021). Estos resultados muestran que la maquinaria circadiana no actúa únicamente como un temporizador general del organismo, sino que puede interactuar directamente con componentes moleculares implicados en la biotransformación hepática. Debe considerarse, no obstante, que una parte importante de esta evidencia procede de modelos experimentales animales, por lo que su extrapolación directa a decisiones terapéuticas en seres humanos requiere demostración clínica específica.

La eliminación hepatobiliar constituye otro nivel de regulación temporal relevante. El transporte de medicamentos y metabolitos desde el hepatocito

hacia la bilis depende de proteínas transportadoras cuya expresión o actividad puede variar a lo largo del ciclo circadiano. Se ha descrito específicamente la participación del reloj circadiano en la regulación del transporte hepatobiliar mediado por la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2, lo que amplía el efecto de la organización temporal desde el metabolismo enzimático hasta los mecanismos encargados de la eliminación de determinadas sustancias (Oh et al., 2017). De este modo, la respuesta farmacológica puede depender no solo de la cantidad de medicamento administrada, sino también de las variaciones temporales que afectan su procesamiento y eliminación.

La Figura 4.3 sintetiza esta relación al mostrar que la influencia circadiana puede extenderse a diferentes etapas del recorrido de un medicamento por el organismo. El intestino participa en la absorción; la circulación y las proteínas plasmáticas condicionan su distribución; el hígado constituye un centro fundamental de biotransformación y eliminación hepatobiliar; y el riñón interviene en la eliminación final de numerosos medicamentos y metabolitos. Por consiguiente, las variaciones circadianas que afectan cualquiera de estos procesos pueden modificar la exposición farmacológica a lo largo del día. Esta perspectiva resulta especialmente importante para medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos, semividas cortas o mecanismos de acción vinculados a procesos fisiológicos que presentan marcada ritmicidad.

No obstante, la existencia de ritmos circadianos en el metabolismo farmacológico no significa que todos los medicamentos deban administrarse siguiendo un horario específico. La utilidad clínica de la cronoterapia depende de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada medicamento, de la enfermedad tratada y de

la solidez de la evidencia disponible. Además, factores individuales como la edad, el cronotipo, los horarios de sueño y alimentación, las enfermedades concomitantes y el uso simultáneo de otros medicamentos pueden modificar la respuesta. Por esta razón, la cronoterapia debe entenderse como una estrategia de individualización terapéutica sustentada en evidencia y no simplemente como la recomendación general de administrar los medicamentos a una determinada hora.

En hepatología, esta perspectiva resulta especialmente atractiva porque el hígado integra señales circadianas con procesos metabólicos y farmacológicos. La regulación temporal de las enzimas del citocromo P450 y de los transportadores hepatobiliares demuestra que la capacidad del órgano para procesar determinadas sustancias puede experimentar variaciones durante el ciclo diario (Chen et al., 2021; Lin et al., 2019; Oh et al., 2017). Comprender estas variaciones puede contribuir al desarrollo futuro de estrategias terapéuticas más precisas, particularmente cuando el momento de administración pueda modificar de manera clínicamente significativa la exposición, la eficacia o la tolerabilidad de un tratamiento.

La cronoterapia introduce, por tanto, una dimensión adicional en la farmacología: además de seleccionar el medicamento y la dosis apropiados, determinadas circunstancias pueden requerir considerar el momento biológico más adecuado para su administración. Este principio conecta directamente con la crononutrición, ya que los horarios de alimentación también funcionan como señales capaces de sincronizar los relojes periféricos y modificar la organización metabólica. La relación entre tiempo, alimentación y metabolismo constituye así el siguiente nivel para comprender cómo los ritmos biológicos pueden incorporarse a estrategias

dirigidas a preservar o recuperar la homeostasis hepática.

4.3. Crononutrición, alimentación restringida en el tiempo y ayuno intermitente

El momento en que se consumen los alimentos constituye una dimensión relevante de la regulación metabólica, junto con la ingesta energética total, la calidad de la dieta y la distribución de los macronutrientes. La crononutrición estudia precisamente cómo la relación temporal entre alimentación, ayuno y ritmos circadianos puede influir sobre la homeostasis energética y cardiometabólica. La evidencia disponible indica que los patrones de alimentación irregulares, la extensión excesiva del período diario de ingesta y el desplazamiento habitual de una proporción importante de la energía hacia las últimas horas del día pueden asociarse con alteraciones metabólicas, aunque estas relaciones dependen del contexto dietético, el estilo de vida y las características individuales (Marjot et al., 2023; Sierra-Johnson et al., 2008).

En un estudio poblacional realizado en adultos suecos, la irregularidad de los horarios de las comidas se relacionó con una mayor frecuencia de síndrome metabólico, resistencia a la insulina y concentraciones más elevadas de gamma glutamil transferasa, lo que sugiere que la regularidad temporal de la alimentación puede constituir un componente adicional del perfil metabólico. Estos resultados deben interpretarse principalmente como asociaciones observacionales y no como prueba de que la irregularidad alimentaria, por sí sola, cause enfermedad metabólica o hepática (Sierra-Johnson et al., 2008). Esta referencia ya se encuentra incorporada en la bibliografía del capítulo.

La frecuencia de las ingestas también ha sido objeto de investigación. Algunos análisis poblacionales

han observado asociaciones entre un mayor número de episodios diarios de alimentación y determinados indicadores de adiposidad, aunque los resultados de este campo no son completamente uniformes y pueden verse afectados por la definición de comida, colación o episodio alimentario. Por ello, no resulta apropiado establecer un número universal de comidas como estrategia preventiva. La relevancia parece encontrarse más bien en la interacción entre frecuencia, regularidad, aporte energético, calidad de los alimentos y distribución temporal de la ingesta (Marjot et al., 2023).

Los estudios de intervención proporcionan información adicional. Farshchi et al. (2004) compararon un patrón regular de seis ingestas diarias con un patrón irregular que variaba entre tres y nueve ingestas por día. El patrón irregular se asoció con una respuesta insulínica posprandial más elevada y concentraciones mayores de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la regularidad de las comidas puede influir sobre algunos componentes del metabolismo glucídico y lipídico, aunque el tamaño reducido de la muestra obliga a evitar generalizaciones excesivas (Farshchi et al., 2004).

Como se representa en la Figura 4.4, la relación entre horario de alimentación y metabolismo no depende únicamente de la cantidad total de energía consumida. Omitir habitualmente el desayuno, mantener horarios alimentarios muy variables o concentrar una parte importante de la ingesta durante la noche puede asociarse con un entorno metabólico menos favorable. Por el contrario, una mayor regularidad en los horarios y una distribución de la ingesta más acorde con el período habitual de actividad han sido investigadas como posibles estrategias para favorecer la sincronización entre

la alimentación y los ritmos metabólicos (Marjot et al., 2023).

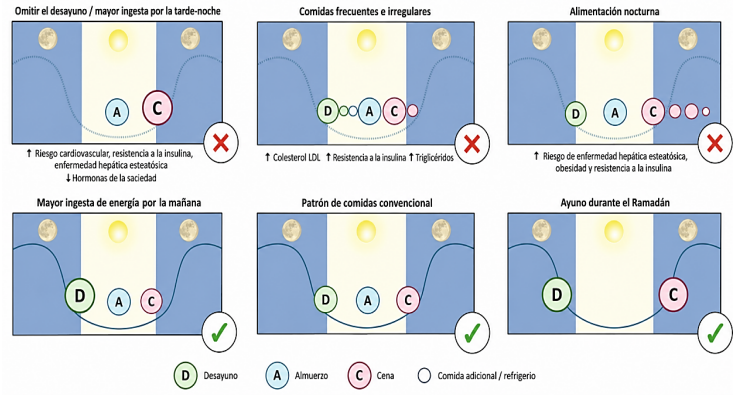


Figura 4.4. Patrones temporales de alimentación y sus posibles repercusiones metabólicas.

Fuente: Adaptada de Marjot et al. (2023).

La importancia potencial del desayuno debe interpretarse con cautela. Los estudios observacionales y experimentales sugieren que consumir una mayor proporción de energía durante las primeras horas del día puede relacionarse con una mayor saciedad y una menor ingesta energética posterior. De Castro (2004) observó que la proporción de energía ingerida durante la mañana se asociaba inversamente con la ingesta total diaria, mientras que una mayor proporción de energía consumida al final del día se relacionaba con una ingesta total más elevada. Estos resultados apoyan la existencia de diferencias temporales en la regulación de la alimentación, aunque no permiten afirmar que desayunar produzca necesariamente pérdida de peso en todas las personas.

La composición de las comidas también puede interactuar con el momento de la ingesta. El análisis de la distribución temporal de carbohidratos, proteínas y grasas ha mostrado que la relación entre macronutrientes e ingesta energética total puede variar según el momento del día. En particular, una

mayor proporción de energía consumida durante la mañana se ha asociado con una menor ingesta total posterior, mientras que la ingesta nocturna presenta un menor efecto aparente sobre la saciedad diaria (De Castro, 2007).

Algunas investigaciones han identificado asimismo diferencias en las respuestas hormonales entre personas que habitualmente desayunan y aquellas que omiten esta comida. Forester et al. (2018) observaron diferencias en el perfil de hormonas relacionadas con la regulación del apetito alrededor de una comida realizada al mediodía, particularmente en las concentraciones de péptido YY. Sin embargo, no todas las hormonas estudiadas mostraron diferencias significativas, por lo que resulta más preciso hablar de modificaciones del entorno hormonal asociado con el hábito de desayunar que afirmar un incremento uniforme del péptido similar al glucagón tipo 1 y del péptido YY (Forester et al., 2018).

La alimentación también puede funcionar como una señal temporal para los relojes periféricos. Los estudios experimentales en humanos indican que modificar el momento de una comida puede alterar determinados ritmos fisiológicos, entre ellos la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca, aunque no todos los marcadores circadianos responden de la misma manera. Estos hallazgos respaldan la idea de que los horarios de alimentación pueden participar en la sincronización temporal de la fisiología periférica y complementan el papel dominante de la luz sobre el reloj circadiano central (Marjot et al., 2023).

También se ha investigado la relación entre el desayuno, la ingesta de triptófano y la secreción nocturna de melatonina. El triptófano constituye un precursor metabólico de la serotonina y la melatonina, pero la respuesta depende de otros factores,

especialmente de la exposición luminosa durante el día. Fukushige et al. (2014) observaron que la combinación de un desayuno rico en triptófano y una exposición adecuada a luz diurna podía favorecer concentraciones nocturnas de melatonina. Sin embargo, investigaciones posteriores indican que la suplementación aislada con triptófano durante el desayuno no necesariamente produce el mismo efecto, por lo que no debe interpretarse como una intervención circadiana independiente (Fukushige et al., 2014).

El ayuno intermitente y la alimentación restringida en el tiempo han generado considerable interés debido a sus posibles efectos sobre el peso corporal, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo hepático. Los modelos experimentales han mostrado que diferentes protocolos de ayuno pueden reducir la acumulación de grasa corporal y hepática y modificar favorablemente algunas vías relacionadas con la homeostasis de la glucosa y los lípidos. No obstante, los resultados obtenidos en animales no deben trasladarse directamente a seres humanos, debido a las diferencias existentes entre especies, patrones de alimentación y duración de los períodos de ayuno (Marjot et al., 2023).

En ratones con obesidad inducida por la dieta, algunos protocolos de alimentación en días alternos han producido reducciones importantes del peso corporal a pesar de una ingesta energética acumulada similar, acompañadas de mejorías en la sensibilidad a la insulina, los triglicéridos hepáticos y determinados marcadores de lesión hepatocelular. Entre los mecanismos propuestos se encuentran modificaciones de la función del tejido adiposo, incremento de la termogénesis y cambios en la interacción entre microbiota intestinal y metabolismo energético. Estos resultados han proporcionado una base experimental para estudiar posteriormente

estrategias de ayuno en humanos, aunque la magnitud de los efectos observados en roedores no debe considerarse directamente reproducible en la práctica clínica (Li et al., 2017; Marjot et al., 2023).

Como se representa en la Figura 4.5, los posibles efectos metabólicos del ayuno intermitente abarcan diferentes órganos y sistemas. En modelos experimentales, la modificación de los períodos de alimentación y ayuno puede influir sobre el tejido adiposo, la utilización de sustratos energéticos, la microbiota intestinal, la integridad de la barrera intestinal y determinadas vías inflamatorias. Estas interacciones pueden repercutir sobre la acumulación de lípidos en el hígado y sobre mecanismos relacionados con la progresión de la enfermedad hepática metabólica.

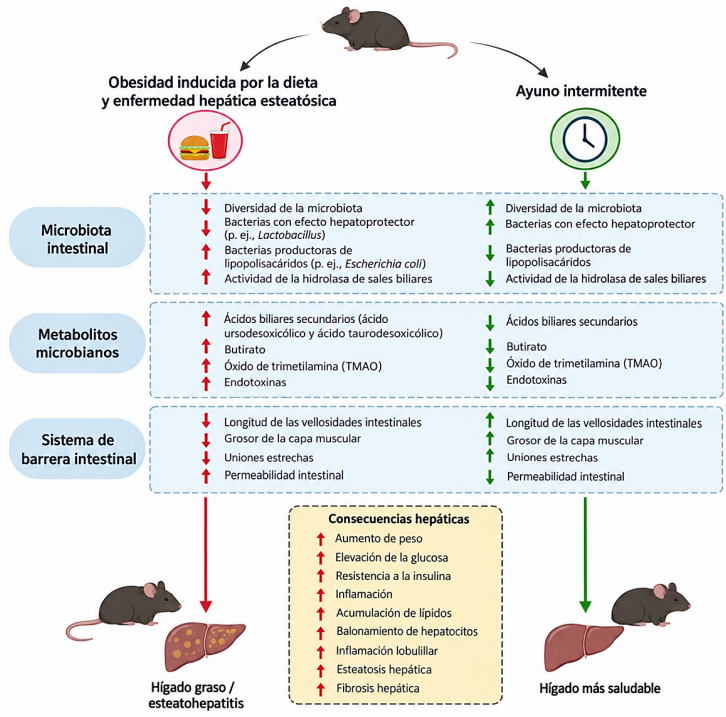


Figura 4.5. Mecanismos metabólicos propuestos del ayuno intermitente.

Fuente: Adaptada de Zhang et al. (2025).

El ayuno durante el Ramadán representa un modelo particular de restricción temporal de la alimentación, aunque sus características difieren de otros protocolos de ayuno intermitente debido a que implica abstinencia de alimentos y líquidos entre el amanecer y el anochecer y modifica simultáneamente los horarios de sueño y alimentación. Una revisión sistemática y metaanálisis en adultos sanos encontró cambios pequeños en diferentes pruebas bioquímicas hepáticas durante el Ramadán, incluyendo reducciones de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa. La heterogeneidad entre los estudios fue considerable para varias variables, por lo que estos resultados deben interpretarse con prudencia (Faris et al., 2021).

En pacientes con enfermedad hepática esteatósica metabólica, algunos estudios también han comunicado mejorías en parámetros antropométricos, metabólicos y bioquímicos después del ayuno del Ramadán. Badran et al. (2022), por ejemplo, observaron reducciones de aminotransferasas, glucemia y diferentes parámetros metabólicos después de un período de ayuno. Estos resultados son clínicamente interesantes, pero todavía no justifican considerar el ayuno del Ramadán o cualquier modalidad de ayuno intermitente como un tratamiento universal de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Badran et al., 2022; Marjot et al., 2023).

Tabla 4.1. Protocolos principales de ayuno intermitente y alimentación restringida en el tiempo.

Tipo de protocolo de ayuno intermitente	Descripción del protocolo de ayuno intermitente
Alimentación con restricción horaria (Time-restricted feeding)	Comúnmente implica un ayuno diario de 12 a 20 h
Restricción energética Intermitente	Implica un ayuno con restricción energética durante períodos intermitentes, en los que se consumen algunos alimentos o líquidos con contenido energético
Ayuno en días alternos	Implica ayunar durante 24 h, seguido de un patrón de alimentación regular durante las siguientes 24 h
5:2 ayuno	Consiste en ayunar dos días consecutivos por cada cinco días de ingesta regular
Dieta mimética de ayuno	Incluye algunos líquidos con contenido energético

En la Tabla 4.1 se describen los principales protocolos de ayuno intermitente, entre ellos la alimentación restringida en el tiempo, la restricción energética intermitente, el ayuno en días alternos, el esquema 5:2 y la dieta que imita el ayuno. Aunque estas estrategias comparten períodos programados de restricción de la ingesta, difieren en duración, frecuencia y grado de restricción energética, por lo que sus efectos metabólicos y su aplicabilidad clínica no deben considerarse equivalentes.

El ayuno intermitente ha sido evaluado en estudios observacionales y ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. La evidencia disponible sugiere que determinadas modalidades pueden producir mejorías en el peso corporal, la circunferencia de cintura, algunos parámetros metabólicos, las concentraciones de alanina aminotransferasa y determinados indicadores de esteatosis hepática. Sin embargo, estos beneficios no son uniformes entre los diferentes protocolos y parte de ellos puede estar relacionada con la reducción de la ingesta energética y la pérdida de peso. Por esta razón, no resulta adecuado afirmar que los efectos beneficiosos ocurren necesariamente de manera independiente de la restricción calórica. Los metaanálisis recientes muestran resultados favorables en algunos desenlaces, pero también señalan heterogeneidad entre estudios y la necesidad de investigaciones de mayor duración (Abuelazm et al., 2024; Saleh et al., 2024).

La seguridad del ayuno intermitente depende de las características clínicas de cada persona y no puede extrapolarse de manera uniforme a todas las poblaciones. En individuos con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica sin cirrosis avanzada, determinadas modalidades han mostrado resultados metabólicos favorables; sin embargo, la situación cambia cuando existe cirrosis, riesgo de descompensación, embarazo, tratamiento con medicamentos hipoglucemiantes u otras condiciones que aumentan la vulnerabilidad durante períodos prolongados de ayuno.

En pacientes con cirrosis hepática, especialmente en estadios más avanzados, el ayuno prolongado puede representar un riesgo clínico importante. Los estudios realizados durante el Ramadán

han descrito aparición o incremento de ascitis, elevación de la bilirrubina sérica, episodios de encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta. Estas complicaciones parecen ser más frecuentes en pacientes con mayor deterioro funcional hepático, particularmente en las clases B y C de Child-Pugh. Por ello, la práctica del ayuno en personas con cirrosis debe evaluarse individualmente y no debe recomendarse sin valoración médica, especialmente cuando existe enfermedad descompensada o alto riesgo de complicaciones (Mohamed et al., 2016).

El embarazo constituye otra situación en la que debe aplicarse especial precaución. La evidencia disponible sobre los efectos del ayuno intermitente durante la gestación continúa siendo insuficiente y presenta resultados heterogéneos, especialmente en relación con desenlaces maternos y fetales a largo plazo. Por esta razón, no se recomienda utilizar el ayuno intermitente como estrategia terapéutica durante el embarazo en ausencia de una indicación médica específica y seguimiento profesional.

En las personas con diabetes mellitus tipo 2, el ayuno intermitente no está necesariamente contraindicado, pero requiere una valoración cuidadosa del tratamiento farmacológico y del riesgo de hipoglucemia. Este aspecto es especialmente relevante en quienes utilizan insulina o medicamentos capaces de disminuir significativamente la glucemia. En estos casos puede ser necesario modificar las dosis, los horarios de administración y la monitorización de la glucosa durante los períodos de ayuno. Por el contrario, algunos tratamientos presentan un riesgo mucho menor de hipoglucemia. La decisión debe individualizarse y realizarse con seguimiento clínico, evitando iniciar protocolos de ayuno sin revisar previamente la medicación (Marjot et al., 2023).

También deben considerarse posibles efectos adversos físicos y psicológicos. Entre los síntomas descritos durante algunos protocolos de ayuno se encuentran disminución de energía, cefalea, mareos o sensación presincopal, dificultad para concentrarse, cambios del estado de ánimo, sensación de frío, estreñimiento, mal aliento y preocupación excesiva por los alimentos. La aparición y la intensidad de estos efectos dependen del tipo de ayuno, la duración, el estado nutricional previo y las características individuales. Por ello, la tolerabilidad constituye un componente importante a la hora de decidir si una estrategia de ayuno es apropiada para una persona determinada.

Desde una perspectiva clínica, pueden establecerse tres precauciones principales. Durante el embarazo, el ayuno intermitente no debe recomendarse como estrategia rutinaria debido a la insuficiencia de evidencia sobre su seguridad a largo plazo. En personas con diabetes mellitus tipo 2 que reciben medicamentos hipoglucemiantes, debe realizarse únicamente después de valorar el riesgo de hipoglucemia y con supervisión profesional. Finalmente, cualquier persona que inicie un protocolo de ayuno debe conocer los posibles efectos adversos y suspender o modificar la estrategia cuando aparezcan síntomas clínicamente relevantes.

En el caso de la cirrosis, la precaución debe ser aún mayor. Los períodos prolongados sin ingesta pueden favorecer un estado catabólico y contribuir a la pérdida de masa muscular, un problema especialmente relevante en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por esta razón, las recomendaciones nutricionales en cirrosis suelen favorecer evitar períodos excesivamente prolongados de ayuno y mantener una distribución

alimentaria que ayude a preservar la masa muscular y el estado nutricional. El ayuno intermitente, por tanto, no debe presentarse como una estrategia generalizable a todos los pacientes con enfermedad hepática.

4.4. Ácido ursodesoxicólico: mecanismos, microbiota y aplicaciones hepatobiliares

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar hidrofílico utilizado principalmente en el tratamiento de determinadas enfermedades hepatobiliares y colestásicas. Su acción terapéutica no depende de un único mecanismo, sino de la modificación de la composición del conjunto de ácidos biliares, la protección de hepatocitos y colangiocitos frente a la toxicidad de ácidos biliares más hidrofóbicos, la estimulación de mecanismos de secreción hepatobiliar y la modulación de determinadas respuestas inmunitarias. Aunque se han descrito efectos capaces de influir indirectamente sobre procesos relacionados con la progresión de la lesión hepática, no debe considerarse un agente antifibrótico directo. Su beneficio clínico se encuentra mejor establecido en enfermedades colestásicas específicas y depende de la indicación, el estadio de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (Guarino et al., 2013; Lazaridis et al., 2001; Roma et al., 2011).

Una de las aplicaciones más relevantes del ácido ursodesoxicólico corresponde a la colangitis biliar primaria, denominación actualmente utilizada para la enfermedad históricamente conocida como cirrosis biliar primaria. En este contexto, su utilización prolongada puede mejorar parámetros bioquímicos y modificar favorablemente la evolución clínica, particularmente cuando el tratamiento se inicia antes del desarrollo de enfermedad avanzada. Este efecto no debe interpretarse como consecuencia de una

acción antifibrótica aislada, sino como resultado de diferentes mecanismos que disminuyen la exposición a ácidos biliares potencialmente lesivos y favorecen la función secretora y la protección del epitelio hepatobiliar (Lazaridis et al., 2001; Roma et al., 2011).

El ácido ursodesoxicólico ejerce efectos complementarios sobre diferentes componentes de la fisiología hepatobiliar. Entre ellos se encuentran la modificación de la composición de los ácidos biliares circulantes y biliares, la citoprotección, la estimulación de la secreción biliar y la modulación de mecanismos inmunitarios. También reduce la saturación de colesterol de la bilis mediante efectos sobre la absorción intestinal y la secreción biliar de colesterol, propiedad que explica parte de su utilización en pacientes seleccionados con cálculos biliares de colesterol (Guarino et al., 2013; Roma et al., 2011).

Su efecto citoprotector se relaciona con la capacidad de disminuir la proporción relativa de ácidos biliares hidrofóbicos potencialmente citotóxicos y proteger las membranas celulares y las mitocondrias frente a determinadas formas de lesión. Esta modificación puede contribuir a preservar la integridad de hepatocitos y colangiocitos y limitar mecanismos asociados con estrés oxidativo y apoptosis. También se han descrito efectos sobre células inmunitarias residentes del hígado y sobre procesos relacionados con la generación de especies reactivas del oxígeno, lo que proporciona una posible conexión entre la composición de los ácidos biliares, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria (Ljubuncic et al., 1996; Roma et al., 2011; Ward et al., 2017).

La acción colerética constituye otro mecanismo fundamental. El ácido ursodesoxicólico favorece la secreción hepatobiliar y puede estimular

mecanismos de transporte en hepatocitos y colangiocitos, contribuyendo a disminuir la retención intracelular de componentes potencialmente tóxicos de la bilis. Parte de estos efectos se ha relacionado con modificaciones de las señales intracelulares de calcio y con la movilización de proteínas transportadoras hacia la membrana canalicular. Estos mecanismos permiten comprender por qué el ácido ursodesoxicólico posee especial utilidad en determinadas enfermedades caracterizadas por alteraciones del flujo biliar (Lazaridis et al., 2001; Roma et al., 2011).

También se han estudiado modificaciones en sistemas de transporte del epitelio biliar. Entre ellos se encuentra el intercambiador aniónico cloruro bicarbonato 2, cuya expresión se ha descrito alterada en pacientes con colangitis biliar primaria. Las investigaciones sobre estos mecanismos han contribuido a comprender cómo las alteraciones del transporte de bicarbonato y otros aniones pueden participar en la fisiopatología de la colestasis y cómo el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede influir sobre determinados componentes de la función secretora biliar (Medina et al., 1997; Roma et al., 2011).

A estos efectos se añaden propiedades inmunomoduladoras. En las enfermedades colestásicas pueden producirse alteraciones de la expresión de moléculas involucradas en el reconocimiento inmunitario de hepatocitos y células del epitelio biliar. Estudios experimentales y clínicos han descrito modificaciones de la expresión de antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad en situaciones de colestasis y durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Estos hallazgos sugieren que parte de sus efectos puede relacionarse con la modulación de mecanismos inmunitarios, aunque su actividad terapéutica no

debe reducirse a una única vía molecular (Hillaire et al., 1994; Lazaridis et al., 2001).

La relación entre los ácidos biliares y la microbiota intestinal es bidireccional. Las bacterias intestinales participan activamente en la transformación de los ácidos biliares primarios y secundarios, mientras que la composición del conjunto de ácidos biliares modifica el ambiente intestinal y puede ejercer presión selectiva sobre las comunidades microbianas. El ácido ursodesoxicólico forma parte de esta compleja interacción y, por ello, sus efectos no deben analizarse exclusivamente desde la perspectiva del hígado y la vesícula biliar (Wahlström et al., 2016).

La administración de ácido ursodesoxicólico puede modificar la composición y determinadas funciones de la microbiota intestinal, aunque la magnitud y la relevancia clínica de estos cambios dependen del contexto estudiado. Los trabajos experimentales relacionados con inflamación intestinal sugieren que el ácido ursodesoxicólico y algunos de sus derivados pueden influir sobre la microbiota, la integridad de la barrera intestinal y las respuestas inflamatorias. Estos hallazgos han despertado interés por las posibles aplicaciones de la modulación de los ácidos biliares en enfermedades caracterizadas por alteraciones de la interacción entre microbiota, barrera intestinal e inmunidad (Keely et al., 2019; Wahlström et al., 2016).

Sin embargo, resulta conveniente evitar la interpretación de la relación entre *Firmicutes y Bacteroidetes* como un indicador universal de una microbiota intestinal saludable o alterada. La microbiota constituye un ecosistema complejo cuya función no puede determinarse mediante la proporción de dos grupos bacterianos. Por ello, los cambios observados durante la administración

de ácido ursodesoxicólico deben valorarse considerando la diversidad microbiana, las funciones metabólicas, los metabolitos producidos y las características clínicas del huésped.

La relevancia clínica de esta interacción comienza a observarse también en estudios realizados en seres humanos. Se ha investigado si las características basales del microbioma intestinal pueden relacionarse con la respuesta a tratamientos basados en ácidos biliares en pacientes con enfermedad por cálculos biliares. Estos trabajos sugieren que determinadas configuraciones microbianas podrían asociarse con diferencias en la respuesta terapéutica, aunque se requiere mayor evidencia antes de incorporar estos perfiles a la práctica clínica habitual (Lee & & Park, 2024).

Por tanto, la interacción del ácido ursodesoxicólico con la microbiota amplía la comprensión de sus mecanismos más allá de sus efectos directos sobre hepatocitos, colangiocitos y flujo biliar. El eje intestino hígado constituye un sistema de comunicación en el que los ácidos biliares actúan simultáneamente como productos metabólicos y moléculas de señalización. La modificación terapéutica de este sistema podría contribuir a algunos de los efectos observados con el ácido ursodesoxicólico, pero la evidencia disponible todavía no permite atribuir su eficacia clínica principalmente a la remodelación del microbioma (Keely et al., 2019; Lee & & Park, 2024; Wahlström et al., 2016).

El ácido ursodesoxicólico se administra por vía oral y su posología depende de la indicación clínica, el peso corporal, la formulación utilizada y las características del paciente. Por esta razón, no resulta adecuado establecer una pauta única aplicable a todas las enfermedades hepatobiliares. En la colangitis biliar primaria, los trastornos colestásicos y la disolución

de determinados cálculos biliares de colesterol se emplean esquemas diferentes, por lo que la dosis debe ajustarse a la indicación específica y a las recomendaciones clínicas correspondientes (Guarino et al., 2013; Saksena & Tandon, 1997).

En pacientes seleccionados con cálculos biliares de colesterol, el tratamiento puede utilizarse para favorecer su disolución cuando se cumplen determinadas condiciones relacionadas con la composición y características de los cálculos y con la funcionalidad de la vesícula biliar. Sin embargo, no todos los pacientes con colelitiasis son candidatos a tratamiento farmacológico y la respuesta suele requerir períodos prolongados. De igual manera, las pautas utilizadas para prevenir la formación de cálculos en circunstancias clínicas específicas no deben extrapolarse automáticamente a otras indicaciones (Guarino et al., 2013).

Esta distinción resulta especialmente importante porque la utilidad del ácido ursodesoxicólico depende de un diagnóstico preciso. Su presencia como tratamiento establecido en determinadas enfermedades colestásicas no significa que deba emplearse de forma generalizada ante cualquier alteración de las pruebas hepáticas, esteatosis o enfermedad crónica del hígado. La indicación, la dosis y la duración deben establecerse de acuerdo con la enfermedad tratada y la situación clínica individual.

El ácido ursodesoxicólico presenta, en términos generales, un perfil de tolerabilidad favorable. Los efectos adversos gastrointestinales se encuentran entre los descritos con mayor frecuencia y la diarrea constituye una de las manifestaciones comunicadas durante el tratamiento. También pueden presentarse otras molestias digestivas, aunque su frecuencia y

gravedad dependen de la dosis, la indicación y las características individuales del paciente (Saksena & Tandon, 1997).

La aparición de efectos adversos debe interpretarse considerando que el ácido ursodesoxicólico modifica la composición del conjunto de ácidos biliares y que estos compuestos participan activamente en la fisiología intestinal. La transformación bacteriana de los ácidos biliares puede contribuir a determinadas manifestaciones gastrointestinales. No obstante, con las referencias disponibles para este capítulo no considero suficientemente sustentado atribuir la diarrea específicamente a la conversión bacteriana del ácido ursodesoxicólico en ácido quenodesoxicólico. Por ello, esa explicación causal del texto original conviene eliminarla hasta disponer de una fuente farmacológica específica que la demuestre.

4.5. Biomarcadores emergentes y monitorización no invasiva del daño hepático

La evaluación de la enfermedad hepática ha evolucionado desde un enfoque basado principalmente en pruebas bioquímicas convencionales hacia estrategias capaces de integrar biomarcadores séricos, variables metabólicas y técnicas avanzadas de imagen. Este cambio responde a una necesidad clínica fundamental: identificar de manera temprana a los pacientes con mayor riesgo de progresión y reducir, cuando sea posible, la dependencia de procedimientos invasivos. En la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, esta necesidad adquiere especial importancia debido a su elevada prevalencia y a la heterogeneidad de su evolución clínica (Gul & Pavlides, 2025; Younossi et al., 2024).

Los biomarcadores emergentes buscan proporcionar información que trascienda la presencia de lesión hepatocelular y permita aproximarse a procesos como estrés celular, inflamación, fibrosis y progresión de la enfermedad. Entre las moléculas estudiadas destaca el factor de diferenciación del crecimiento 15, una citocina inducida en diferentes situaciones de estrés celular y metabólico. Investigaciones recientes han observado concentraciones elevadas de este biomarcador en pacientes con enfermedad hepática crónica y han explorado su asociación con la gravedad y progresión de la fibrosis (Chang et al., 2024; Myojin & Hikita, 2025).

En pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, se ha estudiado específicamente la combinación del factor de diferenciación del crecimiento 15 con otros marcadores relacionados con la matriz extracelular y la función hepatobiliar. Chang et al. (2024) identificaron al factor de diferenciación del crecimiento 15 y la decorina como posibles predictores de progresión fibrótica. Estos resultados son prometedores porque sugieren que la integración de diferentes señales biológicas podría mejorar la estratificación del riesgo. Sin embargo, estos biomarcadores emergentes todavía requieren validación suficiente antes de sustituir las herramientas consolidadas utilizadas actualmente en la práctica clínica.

El interés por el factor de diferenciación del crecimiento 15 tampoco se limita a una única enfermedad. Su expresión se encuentra relacionada con respuestas celulares frente al estrés y se ha investigado en diferentes enfermedades hepáticas crónicas, lo que ha llevado a considerarlo un potencial biomarcador de gravedad, fibrosis y evolución clínica. No obstante, su concentración también puede modificarse en enfermedades extrahepáticas y diferentes estados sistémicos, por lo que su interpretación aislada

carece de especificidad suficiente. Su mayor utilidad futura podría encontrarse en modelos que combinen información clínica, bioquímica y molecular (Myojin & Hikita, 2025).

La comunicación entre intestino e hígado constituye otra fuente potencial de biomarcadores. La alteración de la microbiota intestinal, el deterioro de la barrera intestinal y la activación de respuestas inmunitarias pueden participar en diferentes enfermedades hepáticas crónicas. Por esta razón, se investigan perfiles microbianos, metabolitos y mediadores inflamatorios como posibles indicadores de actividad o progresión de la enfermedad. La evidencia reciente confirma una estrecha relación entre microbiota intestinal y modulación de las respuestas inmunitarias en la enfermedad hepática crónica, aunque la considerable variabilidad existente entre individuos dificulta todavía la utilización de una firma microbiana universal con finalidad diagnóstica (Gadour et al., 2025).

La proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios sistémicos pueden aportar información complementaria, pero no constituyen biomarcadores específicos de lesión hepática. Se han descrito asociaciones entre determinadas características de la microbiota intestinal y variables como proteína C reactiva, leptina y resistencia a la insulina en poblaciones con obesidad. Estas observaciones respaldan la existencia de conexiones entre microbiota, inflamación y metabolismo, pero no justifican utilizar estos parámetros de manera aislada para diagnosticar o estadificar una enfermedad hepática (Nirmalkar et al., 2018).

Las defensinas constituyen otra línea de investigación emergente. Estos péptidos antimicrobianos forman parte de los mecanismos de defensa de las superficies epiteliales y participan en la interacción entre inmunidad innata y microbiota. Investigaciones

recientes en niños con obesidad y enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica han estudiado su posible utilidad como indicadores de alteraciones de la microbiota intestinal. Los resultados sugieren una asociación potencial entre determinadas defensinas, disbiosis y alteraciones metabólicas, aunque todavía deben considerarse biomarcadores experimentales y no herramientas diagnósticas establecidas (Wierzbicka-Rucińska et al., 2025).

La monitorización no invasiva también ha experimentado un importante desarrollo mediante las técnicas de imagen. La resonancia magnética permite obtener información cuantitativa sobre diferentes componentes del tejido hepático y evaluar simultáneamente alteraciones que anteriormente requerían aproximaciones diagnósticas independientes. Entre estas herramientas se encuentran las técnicas destinadas a cuantificar la grasa hepática y las secuencias sensibles a la acumulación de hierro, lo que permite caracterizar con mayor precisión determinados fenotipos de enfermedad hepática (Gul & Pavlides, 2025).

La fracción de grasa de densidad protónica obtenida mediante resonancia magnética permite cuantificar de forma no invasiva el contenido de grasa hepática, mientras que las técnicas basadas en el tiempo de relajación transversal efectivo pueden contribuir a estimar la sobrecarga de hierro. Por su parte, la elastografía por resonancia magnética permite evaluar la rigidez del tejido como aproximación a la fibrosis. Estas técnicas no miden exactamente el mismo fenómeno biológico y, por tanto, deben interpretarse de manera complementaria. Su integración proporciona una caracterización más amplia del hígado al permitir valorar esteatosis, fibrosis y depósito de hierro sin necesidad de recurrir inicialmente a procedimientos invasivos en

todos los pacientes (Domínguez et al., 2018; Gul & Pavlides, 2025).

Como se resume en la Tabla 4.1, los biomarcadores emergentes y las herramientas no invasivas disponibles o en investigación abarcan diferentes dimensiones de la enfermedad hepática. Algunas reflejan estrés celular o inflamación, otras buscan aproximarse a la fibrosis y otras permiten cuantificar características estructurales mediante imagen. Su verdadero valor no reside en sustituir indiscriminadamente una prueba por otra, sino en integrarlas de acuerdo con el riesgo clínico y con la pregunta diagnóstica que se pretende responder.

Tabla 4.1. Biomarcadores y herramientas no invasivas en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica: evidencia y nuevas aproximaciones.

Biomarcador / Herramienta	Utilidad Principal	Evidencia Reciente y Nuevas Adaptaciones
GDF15 y Decorina	Predecir fibrosis significativa y cirrosis.	El nuevo índice MSI-F muestra mejor rendimiento que FIB-4 y APRI. Los biomarcadores séricos como estos son clave para la estratificación inicial del riesgo en la comunidad (Chang et al., 2024).
UDFF / Auto pSWE	Evaluar cuantitativamente esteatosis y fibrosis.	Alta precisión en pacientes obesos. Novedad: Una sola adquisición de Auto pSWE captura 15 mediciones de rigidez y UDFF en un solo paso, ahorrando tiempo y sin necesidad de un dispositivo dedicado (vs. FibroScan). La precisión para fibrosis avanzada (≥F3) es excelente (AUC ~0.96-0.97) (Dominik et al., 2025).

MRE y MRI	Evaluación multiparamétrica (fibrosis, grasa, hierro).	La MRE es el biomarcador de imagen más preciso para la estadificación de fibrosis (AUC ~0.92 para fibrosis significativa). La reducción de la grasa hepática medida por MRI-PDFF (≥30%) se asocia con mejora histológica en ensayos clínicos (Domínguez et al., 2018; Gul & Pavlides, 2025. Permite una caracterización integral no invasiva.
Defensinas (DEFA5, DEFA6)	Marcadores potenciales de disbiosis y permeabilidad intestinal.	Relacionados con la inflamación y el daño hepático en el eje intestino-hígado. Aunque SU implementación clínica aún es experimental y requiere más validación.

La evolución hacia una evaluación multimodal representa un cambio importante en la hepatología contemporánea. Ningún biomarcador aislado reproduce toda la complejidad de la lesión hepática, por lo que la combinación de información clínica, metabólica, bioquímica, molecular y de imagen ofrece una vía más prometedora para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de progresión. Al mismo tiempo, debe distinguirse entre herramientas suficientemente validadas para orientar decisiones clínicas y biomarcadores todavía experimentales. Esta diferencia resulta esencial para evitar que resultados prometedores de investigación sean interpretados prematuramente como pruebas diagnósticas consolidadas.

4.6. Ejercicio físico como intervención metabólica y hepatoprotectora

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica constituye actualmente una de las enfermedades hepáticas crónicas más frecuentes y afecta a una proporción considerable

de la población mundial. Su importancia clínica trasciende la acumulación de grasa en el hígado, debido a su estrecha relación con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular. La elevada prevalencia de esta enfermedad y su asociación con múltiples trastornos metabólicos han convertido a las intervenciones sobre el estilo de vida en un componente fundamental de su prevención y tratamiento (Younossi et al., 2024).

Dentro de estas intervenciones, la actividad física y el ejercicio estructurado ocupan una posición central. El ejercicio puede definirse como una modalidad de actividad física planificada, estructurada, repetitiva y orientada al mantenimiento o mejoramiento de uno o varios componentes de la condición física. Su importancia en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica no depende exclusivamente de la pérdida de peso, ya que puede producir adaptaciones metabólicas favorables aun cuando las modificaciones del peso corporal sean relativamente discretas. Entre los beneficios descritos se encuentran la reducción del contenido de grasa hepática, la mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria, cambios favorables en la composición corporal y la disminución de diferentes factores de riesgo cardiometabólico (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020).

El efecto del ejercicio sobre la salud hepática debe comprenderse dentro de una respuesta sistémica. Durante la actividad física aumenta la demanda energética del músculo esquelético, se modifica la utilización de glucosa y ácidos grasos y se producen adaptaciones que repercuten sobre la sensibilidad a la insulina, el tejido adiposo y el metabolismo hepático. Estas modificaciones pueden disminuir el flujo excesivo de ácidos grasos hacia el hígado

y favorecer una utilización más eficiente de los sustratos energéticos. Por esta razón, el beneficio del ejercicio no debe interpretarse como una acción aislada sobre el hepatocito, sino como resultado de una reorganización metabólica que involucra diferentes órganos y tejidos (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020).

La evidencia disponible muestra que el entrenamiento físico puede reducir el contenido de grasa hepática incluso en ausencia de una pérdida de peso clínicamente significativa. Esta observación resulta particularmente importante porque demuestra que la eficacia del ejercicio no debe evaluarse únicamente mediante cambios en la balanza. Las adaptaciones metabólicas inducidas por el entrenamiento pueden mejorar la capacidad oxidativa, la sensibilidad a la insulina y la utilización de lípidos, generando efectos beneficiosos sobre el hígado antes de que se produzcan grandes modificaciones de la masa corporal. Una revisión sistemática y metaanálisis ha señalado que la respuesta del contenido de grasa hepática al entrenamiento puede producirse independientemente de una reducción considerable del peso corporal (Stine et al., 2023).

Los efectos del ejercicio también se han relacionado con modificaciones de diferentes mediadores endocrinos y metabólicos. Entre ellos destaca el factor de crecimiento de fibroblastos 21, una hormona con funciones importantes en la regulación del metabolismo energético, la utilización de glucosa y lípidos y la adaptación a diferentes situaciones de estrés metabólico. Aunque el hígado constituye una fuente importante de esta hormona, su regulación es compleja y responde al estado metabólico, la actividad física y las interacciones entre distintos tejidos.

En un estudio realizado en pacientes con esteatohepatitis confirmada mediante biopsia, un programa de entrenamiento físico produjo una disminución marcada de las concentraciones séricas del factor de crecimiento de fibroblastos 21, acompañada de mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria. Estos resultados sugieren que el entrenamiento crónico puede modificar la señalización relacionada con esta hormona y reflejar una adaptación metabólica favorable (Stine et al., 2023).

La respuesta del factor de crecimiento de fibroblastos 21 al ejercicio parece depender de si se analiza una sesión aislada o un programa de entrenamiento sostenido. El ejercicio agudo puede producir aumentos transitorios de sus concentraciones circulantes, mientras que programas de entrenamiento de varias semanas se han asociado con reducciones de los niveles basales en personas con sobrepeso u obesidad. Estas diferencias sugieren que la respuesta inmediata al esfuerzo y la adaptación metabólica producida por el entrenamiento crónico representan fenómenos distintos y no deben interpretarse de la misma manera (Porflitt-Rodríguez et al., 2022; Stine et al., 2023).

Otro mecanismo de especial interés corresponde a la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato, un sensor energético celular que responde a modificaciones en la disponibilidad de energía. Cuando aumenta el consumo de trifosfato de adenosina durante el ejercicio, se producen cambios en las relaciones entre nucleótidos celulares capaces de activar esta proteína quinasa. Su activación favorece procesos destinados a generar energía y limita vías metabólicas que consumen grandes cantidades de recursos, estableciendo una

respuesta adaptativa fundamental para mantener el equilibrio energético celular (Hardie, 2011).

En el hígado, la activación de esta vía puede favorecer la oxidación de ácidos grasos y disminuir procesos relacionados con la síntesis de nuevos lípidos. Los modelos experimentales de enfermedad hepática esteatósica han mostrado que el entrenamiento aeróbico puede reducir la acumulación de grasa hepática y modificar diferentes mecanismos relacionados con el metabolismo energético y lipídico (Cho et al., 2014; Hardie, 2011). Estos resultados proporcionan una base mecanística para comprender parte de los efectos observados clínicamente, aunque los hallazgos procedentes de animales deben diferenciarse de la evidencia obtenida directamente en seres humanos.

La intensidad y duración del ejercicio también influyen sobre estas respuestas metabólicas. A medida que aumenta la demanda energética muscular, se incrementa la utilización de trifosfato de adenosina y se activan mecanismos celulares destinados a restaurar el equilibrio energético. La proteína quinasa activada por adenosina monofosfato funciona precisamente como uno de estos sensores, integrando el estado energético celular con procesos como la oxidación de ácidos grasos y la síntesis de lípidos. Por ello, la respuesta metabólica al ejercicio depende no solamente de su realización, sino también de características como intensidad, duración, frecuencia y adaptación previa al entrenamiento (Hardie, 2011).

Los beneficios del ejercicio trascienden la reducción de la esteatosis. La mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria posee relevancia clínica porque las personas con enfermedad hepática

esteatósica asociada a disfunción metabólica presentan frecuentemente un elevado riesgo cardiovascular. De este modo, una intervención orientada inicialmente a mejorar la salud hepática puede producir simultáneamente beneficios sobre otros componentes del riesgo metabólico. Esta característica refuerza la importancia de considerar el ejercicio como una intervención sistémica y no únicamente como una herramienta destinada a reducir el peso corporal (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020).

La evidencia disponible también indica que diferentes modalidades de ejercicio pueden resultar beneficiosas. El entrenamiento aeróbico ha sido ampliamente estudiado por sus efectos sobre la capacidad cardiorrespiratoria y el metabolismo energético, pero la elección del tipo de actividad debe considerar las características clínicas, la condición física, las comorbilidades y las preferencias de la persona. La adherencia adquiere una importancia especial, porque los beneficios metabólicos dependen de la continuidad de la actividad física y no de intervenciones aisladas de corta duración.

Como se sintetiza en la Tabla 4.2, los mecanismos mediante los cuales el ejercicio puede modificar la esteatosis hepática son múltiples e incluyen cambios en la utilización de ácidos grasos, regulación de vías sensibles al estado energético celular, modificación de la sensibilidad a la insulina, mejoría de la capacidad mitocondrial y cambios en mediadores metabólicos como el factor de crecimiento de fibroblastos 21. La interacción entre estos mecanismos ayuda a explicar por qué el entrenamiento puede producir beneficios hepáticos incluso cuando la reducción del peso corporal es limitada.

Tabla 4.2. Mecanismos seleccionados mediante los cuales el ejercicio puede modificar la esteatosis hepática.

Mecanismo de Acción	Efectos sobre Esteatosis Hepatica	Evidence Humana	Beneficios Extrahepaticos	Seguridad
AMPK	↓ Esteatosis	N.A.	↑ GLUT-4 expresión	El ejercicio es seguro para las personas con NAFLD/NASH cuando se realiza bajo la supervisión de un profesional del ejercicio debidamente cualificado y con protocolos adecuados de evaluación inicial y seguimiento.
			↑ captación glucosa	
FGF-19 and -21	↓ Esteatosis	El entrenamiento aeróbico y de resistencia reduce en el suero FGF-21	↑ síntesis glucógeno hepático	
		Efecto del ejercicio sobre FGF-19 no está claro	↑ gluconeogenesis hepatica	
GLP-1	↓ Esteatosis	Ejercise Agudo aerobico GLP-1	↑ perdida peso	
		El ejercicio aeróbico de alta intensidad a corto plazo revirtió la resistencia a la GLP-1.	↑ producción insulina	
		N.A. para adaptación crónica al entrenamiento	↓ apetito	

Función Mitocondrial y β-oxidación	↓ Esteatosis	Ejercicio mejora función mitocondrial , ↑ mitocondrial contenido y ↑ β-oxidación.	↑ sensibilidad insulina	
UCP	↓ Esteatosis	N.A.	Prevent oxidative stress	
PPAR-α/γ	↓ Esteatosis	N.A.	↑ sensibilidad insulina	
THR-β	↓ Esteatosis	N.A.	Ejercicio agudo ↑ T3 and T4 libre	
			↑ numero y tamaño mitocondrial	
			↑ captación glucosa	
			↑ gluconeogenesis	
			El ejercicio crónico aumenta el recambio de T3 y T4 a la misma intensidad absoluta.	

AMPK = proteína quinasa activada por adenosina monofosfato; FGF = factor de crecimiento de fibroblastos; GLP = péptido similar al glucagón; GLUT = transportador de glucosa; N.D. = no disponible; NAFLD = enfermedad del hígado graso no alcohólico; NASH = esteatohepatitis no alcohólica; PPAR = receptor activado por proliferadores de peroxisomas; T3 = triyodotironina; T4 = tiroxina; THR = receptor de hormona tiroidea; UCP = proteínas de desacoplamiento mitocondrial.

La interpretación de estos mecanismos debe evitar, sin embargo, establecer relaciones excesivamente simplificadas. La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica es una condición heterogénea en la que intervienen resistencia a la insulina, adiposidad visceral, factores genéticos, alimentación, inflamación, microbiota intestinal y otras alteraciones metabólicas. El ejercicio actúa sobre varios de estos componentes simultáneamente, lo que probablemente explique una parte importante de su utilidad clínica. Sus efectos no dependen de una única molécula ni de una sola vía metabólica.

Por tanto, el ejercicio físico constituye una de las intervenciones más relevantes dentro del abordaje integral de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. Su capacidad para reducir grasa hepática, mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y modificar diferentes mecanismos metabólicos permite considerarlo una herramienta terapéutica fundamental, particularmente cuando se combina con una alimentación adecuada y otras estrategias dirigidas a controlar los factores cardiometabólicos. La evidencia disponible respalda además que sus beneficios pueden aparecer incluso sin una reducción sustancial del peso corporal, lo que refuerza la necesidad de valorar cambios funcionales y metabólicos más allá de la

modificación del peso (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020).

La Figura 4.3 permite ampliar esta explicación al integrar, en una misma representación, los principales mecanismos mediante los cuales el ejercicio puede influir sobre la esteatosis, la inflamación y la progresión de la fibrosis hepática. El entrenamiento físico modifica simultáneamente el metabolismo de los ácidos grasos, la sensibilidad a la insulina, la función mitocondrial, la respuesta inflamatoria y distintas vías de señalización energética. Esta visión resulta especialmente útil porque muestra que el efecto del ejercicio no depende de una sola ruta metabólica, sino de la interacción entre múltiples mecanismos que actúan de manera coordinada sobre el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el intestino.

Como se observa en la Figura 4.3, entre las vías implicadas se encuentran la regulación de los ácidos grasos libres, la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa y gamma, la modulación del factor de crecimiento de fibroblastos 21, la participación de la triyodotironina, las proteínas de desacoplamiento mitocondrial y la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato. También intervienen mecanismos relacionados con especies reactivas del oxígeno, señalización apoptótica, receptor X farnesoide, péptido similar al glucagón tipo 1, patrones moleculares asociados a patógenos y transporte de glucosa. La interacción entre estas vías ayuda a explicar por qué el ejercicio puede disminuir la acumulación de grasa hepática, mejorar la regulación metabólica y atenuar procesos inflamatorios asociados con la progresión de la enfermedad (Cho et al., 2014; Hardie, 2011; Porflitt-Rodríguez et al., 2022).

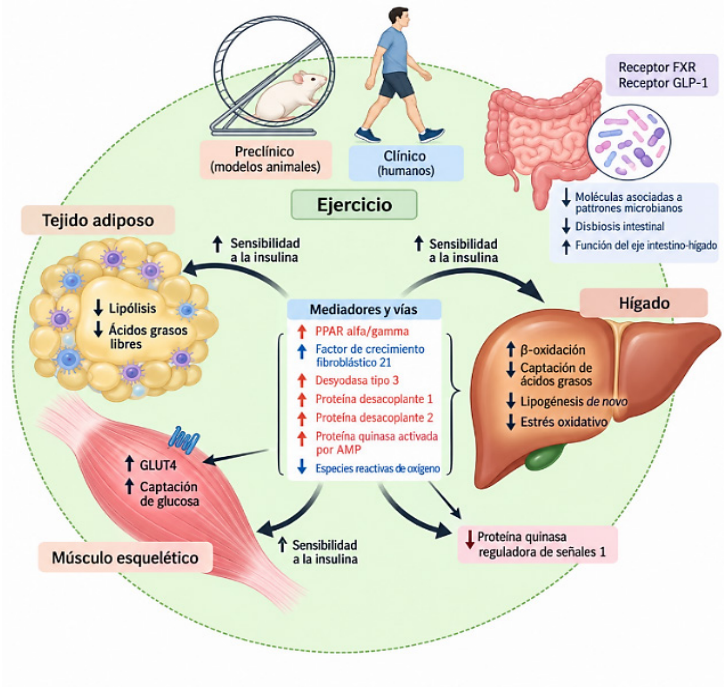


Figura 4.3. Vías de interés para explicar cómo el ejercicio puede reducir la esteatosis hepática, la inflamación y la progresión fibrótica.

Fuente: Adaptada de Houghton et al. (2023).

La evidencia clínica también respalda que el entrenamiento físico puede producir reducciones relevantes del contenido de grasa hepática medido mediante resonancia magnética, incluso cuando no se alcanza una pérdida de peso clínicamente significativa. Una revisión sistemática y metaanálisis encontró que la respuesta del contenido de grasa hepática al ejercicio puede ser comparable, en magnitud, con la observada con algunas intervenciones farmacológicas estudiadas para reducir la esteatosis, aunque estas comparaciones deben interpretarse con cautela porque los estudios difieren en diseño, población y tratamiento utilizado (Stine et al., 2023).

Este hallazgo refuerza la idea de que el ejercicio debe considerarse una intervención metabólica

de primer orden y no solamente una estrategia complementaria destinada a favorecer la pérdida de peso. Su beneficio puede aparecer mediante adaptaciones sobre la oxidación de ácidos grasos, la sensibilidad a la insulina, la función mitocondrial, la señalización endocrina y la capacidad cardiorrespiratoria. Además, los efectos pueden extenderse a tejidos extrahepáticos, contribuyendo a mejorar el entorno metabólico general en el que se desarrolla la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020).

A pesar de estos avances, todavía no se conoce con precisión si la combinación de ejercicio estructurado con nuevas terapias farmacológicas produce efectos aditivos o sinérgicos sobre la esteatosis, la inflamación o la fibrosis. Esta cuestión constituye una de las líneas de investigación más relevantes para los próximos años, especialmente ante la aparición de tratamientos dirigidos a diferentes mecanismos metabólicos. La posibilidad de combinar intervenciones farmacológicas con programas personalizados de ejercicio podría permitir una estrategia más integral, pero requiere ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar eficacia, seguridad y respuesta individual.

También existe creciente interés en comprender la dimensión epigenética del ejercicio. El entrenamiento físico puede inducir modificaciones en la expresión génica, en la regulación de rutas metabólicas y en mecanismos de adaptación celular que podrían persistir más allá de una sesión aislada. Estas respuestas abren la posibilidad de estudiar perfiles individuales de respuesta y avanzar hacia estrategias de medicina de precisión en las que el tipo, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio se ajusten a las características metabólicas y clínicas de cada paciente.

Por esta razón, el futuro de la investigación no debería limitarse a determinar si el ejercicio reduce o no la grasa hepática. Resulta necesario comprender qué pacientes responden mejor, qué modalidad de ejercicio produce mayor beneficio, qué mecanismos predominan en cada perfil metabólico y cómo interactúa el entrenamiento con tratamientos farmacológicos, alimentación, sueño y otros factores del estilo de vida. Esta integración permitirá avanzar desde recomendaciones generales hacia intervenciones más individualizadas y con mayor capacidad para modificar la evolución de la enfermedad.

La relevancia de este campo es considerable debido a la elevada frecuencia mundial de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y a su estrecha relación con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades metabólicas crónicas. Mejorar la comprensión de los mecanismos mediante los cuales el ejercicio modifica la función hepática puede beneficiar no solo a los pacientes con enfermedad hepática, sino también a una población mucho más amplia expuesta a riesgo cardiometabólico. En este contexto, el ejercicio representa una intervención con efectos sistémicos, accesible en múltiples entornos y capaz de actuar simultáneamente sobre diferentes componentes de la homeostasis metabólica.

4.7. Integración fisiopatológica y toma de decisiones clínicas en la enfermedad hepática

La interpretación clínica de la enfermedad hepática requiere integrar mecanismos metabólicos, inflamatorios y estructurales que pueden coexistir en proporciones diferentes en cada paciente. Con fines didácticos, puede utilizarse una tríada fisiopatológica formada por estrés metabólico, inflamación y remodelación fibrótica. El primer

componente refleja principalmente alteraciones relacionadas con adiposidad, resistencia a la insulina y acumulación de lípidos; el segundo representa la respuesta inflamatoria y el daño hepatocelular; y el tercero expresa la existencia de fibrosis y cambios estructurales que condicionan el pronóstico. Estos componentes no constituyen categorías mutuamente excluyentes, sino dimensiones que pueden superponerse y cuya importancia relativa debe establecerse mediante la historia clínica, las pruebas bioquímicas, los factores etiológicos y la evaluación no invasiva de la fibrosis (Gul & Pavlides, 2025; Rinaldi et al., 2023; Younossi et al., 2024).

Esta aproximación evita interpretar la enfermedad hepática únicamente a partir de las aminotransferasas o del grado de esteatosis. Un paciente puede presentar una elevada acumulación de grasa con fibrosis mínima, mientras otro puede mostrar valores de aminotransferasas poco llamativos y, sin embargo, presentar fibrosis avanzada. La prioridad terapéutica depende, por tanto, del mecanismo predominante, de la etiología y del estadio estructural de la enfermedad. Los siguientes casos clínicos ilustrativos permiten aplicar esta lógica de razonamiento y mostrar cómo perfiles aparentemente semejantes pueden requerir prioridades diferentes.

- **Caso 1. Perfil con predominio metabólico**

Paciente masculino de 52 años, con índice de masa corporal de 34 kilogramos por metro cuadrado, perímetro abdominal de 112 centímetros y diabetes mellitus tipo 2 tratada con metformina. Los estudios bioquímicos muestran aspartato aminotransferasa de 38 unidades internacionales por litro, alanina aminotransferasa de 52 unidades internacionales por litro y gamma glutamil transferasa de 85 unidades internacionales por litro. Presenta además triglicéridos de 280 miligramos por decilitro y

colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad de 32 miligramos por decilitro.

La ecografía muestra marcada esteatosis hepática. La elastografía transitoria evidencia un parámetro de atenuación controlada de 350 decibelios por metro y una rigidez hepática de 6,5 kilopascales, compatible con una baja probabilidad de fibrosis avanzada. En este contexto, el hallazgo predominante corresponde al componente metabólico, caracterizado por obesidad abdominal, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia y esteatosis significativa.

La pregunta clínica fundamental no es si existe inflamación, sino qué mecanismo parece sostener principalmente el daño hepático. En este paciente, la prioridad consiste en actuar sobre el exceso de adiposidad, la resistencia a la insulina y el entorno cardiometabólico. Las modificaciones del estilo de vida, la reducción de peso cuando está indicada, la alimentación individualizada y el ejercicio físico estructurado constituyen componentes esenciales del manejo. La elección de tratamientos farmacológicos para obesidad o diabetes debe realizarse según las características clínicas, las indicaciones autorizadas y las comorbilidades del paciente, y no únicamente por la presencia de esteatosis hepática.

Este caso demuestra que una estrategia dirigida indiscriminadamente a suprimir la inflamación no aborda el principal mecanismo fisiopatológico. Los corticoesteroides y los inmunosupresores no constituyen tratamientos de rutina para un perfil predominantemente metabólico. La reducción del exceso de grasa corporal y la mejoría de la salud metabólica pueden acompañarse de disminuciones de las aminotransferasas y del contenido de grasa hepática, aunque la respuesta debe monitorizarse de manera individual (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020; Younossi et al., 2024).

- **Caso 2. Perfil con predominio inflamatorio y posible lesión farmacológica**

Paciente femenina de 45 años, con índice de masa corporal de 27 kilogramos por metro cuadrado y antecedente de artritis reumatoide tratada con metotrexato. Refiere astenia y molestias en el hipocondrio derecho. Presenta aspartato aminotransferasa de 145 unidades internacionales por litro, alanina aminotransferasa de 210 unidades internacionales por litro, gamma glutamil transferasa de 120 unidades internacionales por litro, proteína C reactiva de 4,5 miligramos por decilitro y ferritina de 800 nanogramos por mililitro. Los anticuerpos antinucleares presentan un título de 1:320.

La ecografía identifica esteatosis leve a moderada y la elastografía transitoria muestra un parámetro de atenuación controlada de 275 decibelios por metro y una rigidez hepática de 9,5 kilopascales. En este escenario, la magnitud de la elevación de las aminotransferasas y la coexistencia de una enfermedad autoinmunitaria tratada farmacológicamente obligan a ampliar el diagnóstico diferencial. La presencia de esteatosis no debe conducir automáticamente a atribuir todas las alteraciones a una enfermedad hepática metabólica.

La prioridad clínica consiste en determinar la causa de la lesión hepatocelular. Deben considerarse la toxicidad farmacológica, las hepatitis virales, la hepatopatía autoinmunitaria y otras causas capaces de producir una elevación importante de aminotransferasas. El metotrexato no debe suspenderse, reducirse ni mantenerse automáticamente a partir de un único resultado, sino valorarse dentro de una evaluación clínica integral que considere dosis acumulada, evolución analítica, indicación terapéutica y alternativas disponibles.

Asimismo, la positividad de anticuerpos antinucleares no confirma por sí sola una hepatitis autoinmunitaria.

El diagnóstico requiere integrar datos clínicos, inmunológicos y bioquímicos y, en determinadas circunstancias, información histológica. Por esta razón, tampoco resulta adecuado indicar de manera automática corticoesteroides o ácido ursodesoxicólico únicamente a partir de estos hallazgos. El tratamiento debe dirigirse a la etiología finalmente establecida. Este caso ilustra que, cuando existe una lesión hepatocelular desproporcionada respecto del grado de esteatosis, resulta esencial investigar causas adicionales antes de atribuir el cuadro exclusivamente al componente metabólico.

- **Caso 3. Perfil con predominio estructural y fibrosis avanzada**

Paciente masculino de 60 años, con antecedente de consumo perjudicial de alcohol y cinco años de abstinencia, índice de masa corporal de 29 kilogramos por metro cuadrado, arañas vasculares y esplenomegalia leve. Los estudios bioquímicos muestran aspartato aminotransferasa de 55 unidades internacionales por litro, alanina aminotransferasa de 42 unidades internacionales por litro, plaquetas de 120 000 por microlitro, albúmina de 3,8 gramos por decilitro y razón internacional normalizada de 1,3.

La elastografía transitoria muestra una rigidez hepática de 16 kilopascales, mientras que la evaluación mediante resonancia magnética confirma alteraciones compatibles con enfermedad hepática crónica avanzada. Este caso demuestra que valores de aminotransferasas cercanos a la normalidad no excluyen daño estructural significativo. Cuando la fibrosis se encuentra avanzada, el pronóstico depende en gran medida del estadio de la enfermedad, la presencia de hipertensión portal y el riesgo de descompensación, por lo que el objetivo clínico se desplaza desde la simple reducción de la grasa hacia la prevención de complicaciones.

La prioridad debe ser confirmar el estadio de la enfermedad, evaluar signos de hipertensión portal, mantener la abstinencia de alcohol, evitar medicamentos potencialmente perjudiciales cuando corresponda, preservar el estado nutricional y prevenir la pérdida de masa muscular. Las intervenciones alimentarias excesivamente restrictivas no resultan apropiadas en pacientes con cirrosis, debido al riesgo de deterioro nutricional y sarcopenia. La alimentación y el ejercicio deben adaptarse a la capacidad funcional y a la situación clínica individual.

Este caso también demuestra por qué las aminotransferasas no deben utilizarse como única referencia para establecer la gravedad. Un paciente con cirrosis compensada puede presentar valores relativamente discretos y, simultáneamente, alteraciones estructurales importantes. La elastografía y otras técnicas no invasivas permiten complementar la evaluación y mejorar la estratificación del riesgo (Dominik et al., 2025; Gul & Pavlides, 2025).

Los tres escenarios ilustran que la esteatosis, la inflamación y la fibrosis representan dimensiones relacionadas pero clínicamente diferentes. En el primer caso predomina el entorno metabólico; en el segundo, la magnitud de la lesión hepatocelular exige investigar un componente inflamatorio, autoinmunitario o farmacológico; y en el tercero, el daño estructural avanzado determina las principales prioridades de seguimiento. La utilidad de esta clasificación reside precisamente en impedir que todos los pacientes con enfermedad hepática sean abordados mediante la misma estrategia.

El abordaje contemporáneo de la enfermedad hepática requiere avanzar desde recomendaciones generales hacia una secuencia de evaluación capaz de identificar etiología, actividad de la enfermedad y estadio de fibrosis. El algoritmo propuesto en la Figura 4.4 organiza este razonamiento mediante una

ruta progresiva que comienza con la identificación de factores de riesgo y alteraciones bioquímicas, continúa con la evaluación de esteatosis y fibrosis y finaliza con la definición del componente fisiopatológico predominante y la necesidad de seguimiento o derivación especializada.

El primer paso consiste en reconocer los factores que pueden contribuir al daño hepático. Deben considerarse adiposidad y alteraciones metabólicas, consumo de alcohol, medicamentos y suplementos potencialmente hepatotóxicos, enfermedades autoinmunitarias, infecciones virales y otras causas específicas. Esta evaluación inicial resulta indispensable porque la presencia de grasa hepática no excluye etiologías concomitantes y porque diferentes mecanismos pueden coexistir en un mismo paciente.

El segundo paso corresponde a la valoración bioquímica y metabólica. Las aminotransferasas, la gamma glutamil transferasa, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina, la albúmina, las plaquetas y los parámetros metabólicos aportan información complementaria, pero ninguna determinación aislada permite definir el estadio de la enfermedad. En particular, la normalidad o elevación leve de las aminotransferasas no excluye fibrosis avanzada.

El tercer paso consiste en estimar el riesgo de fibrosis mediante herramientas no invasivas. Los índices séricos y la elastografía permiten establecer una estrategia escalonada para identificar a quienes presentan bajo riesgo y a quienes requieren pruebas de segunda línea o valoración especializada. Esta aproximación es especialmente importante en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, debido a que la fibrosis constituye uno de los principales determinantes de evolución clínica (Gul & Pavlides, 2025).

A partir de esta evaluación pueden distinguirse tres orientaciones fisiopatológicas predominantes. Cuando domina el componente metabólico y no existe fibrosis avanzada, la intervención se centra principalmente en reducción del riesgo cardiometabólico, alimentación, actividad física y tratamiento individualizado de obesidad, diabetes mellitus y alteraciones lipídicas. Cuando existe un patrón inflamatorio o una elevación bioquímica desproporcionada, deben investigarse causas adicionales antes de instaurar tratamientos dirigidos. Cuando predomina la fibrosis avanzada o la cirrosis, la prioridad se desplaza hacia la prevención de descompensaciones, la evaluación de hipertensión portal, la vigilancia de complicaciones y la preservación del estado nutricional.

La presencia de consumo de alcohol debe evaluarse de manera transversal y no como una categoría completamente independiente. El alcohol puede coexistir con alteraciones metabólicas y modificar el riesgo de progresión. Por tanto, una valoración moderna debe considerar simultáneamente factores metabólicos, consumo de alcohol y otras posibles etiologías, evitando clasificaciones excesivamente rígidas (Rinaldi et al., 2023).

La Figura 4.4 sintetiza este proceso mediante una secuencia clínica que parte de la identificación del riesgo, continúa con la caracterización metabólica y etiológica, incorpora la evaluación no invasiva de fibrosis y culmina en la selección de prioridades terapéuticas y de seguimiento. Su finalidad no es sustituir el juicio clínico ni las guías específicas de cada enfermedad, sino proporcionar una estructura didáctica que facilite la integración de información metabólica, inflamatoria y estructural.

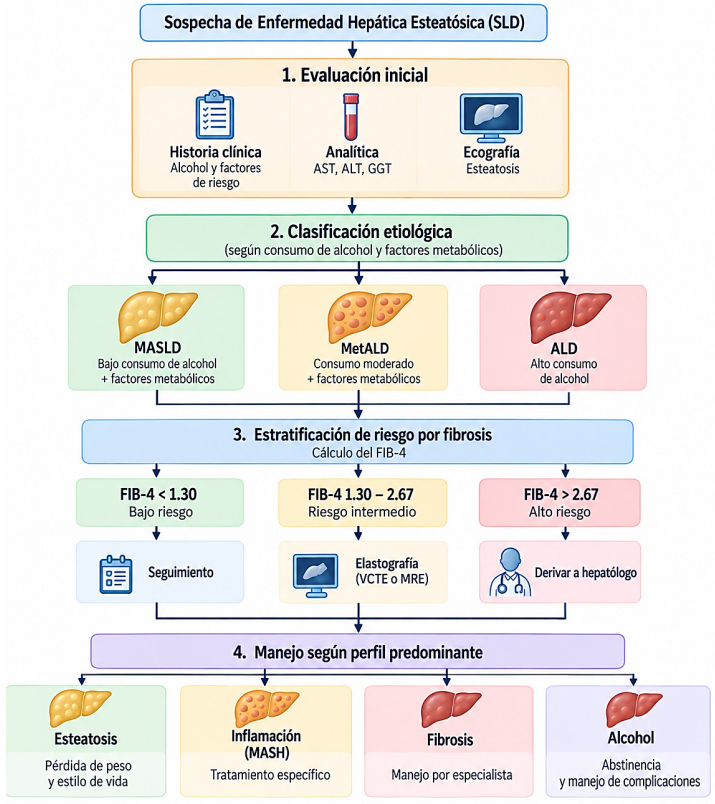


Figura 4.4. Algoritmo de decisión para la evaluación y priorización del manejo de la enfermedad hepática esteatósica.

El valor del algoritmo radica en comprender que la misma intervención no posee idéntica prioridad en todos los pacientes. La reducción de peso puede ser central en un perfil predominantemente metabólico, pero no debe retrasar la investigación de una lesión farmacológica o autoinmunitaria cuando existen datos que la sugieren. De igual manera, en una persona con cirrosis, la prevención de complicaciones y la preservación del estado nutricional adquieren mayor relevancia inmediata que la búsqueda de una reducción rápida de la esteatosis.

De esta forma, la tríada formada por estrés metabólico, inflamación y fibrosis funciona como una

herramienta conceptual para ordenar el razonamiento clínico. No pretende reemplazar las clasificaciones diagnósticas ni establecer categorías absolutas. Su utilidad consiste en ayudar a reconocer cuál de los componentes posee mayor peso en un momento determinado y qué información adicional debe obtenerse antes de seleccionar una intervención. Esta perspectiva permite conectar los mecanismos fisiopatológicos desarrollados a lo largo del capítulo con una toma de decisiones más individualizada y coherente con el estadio real de la enfermedad.

La interpretación del algoritmo debe realizarse de manera secuencial, evitando convertir cada hallazgo en una decisión terapéutica aislada. Su finalidad es integrar la etiología de la enfermedad, el riesgo de fibrosis, la actividad metabólica e inflamatoria y la presencia de enfermedad hepática avanzada. Este enfoque resulta especialmente importante en la enfermedad hepática esteatósica, cuya nomenclatura actual reconoce que los factores metabólicos y el consumo de alcohol pueden coexistir y contribuir simultáneamente a la lesión hepática. La clasificación inicial orienta el razonamiento, pero la estratificación posterior de la fibrosis determina en gran medida la intensidad del seguimiento y la necesidad de evaluación especializada.

El primer nivel corresponde a la clasificación etiológica. La nomenclatura contemporánea sustituyó el concepto de enfermedad por hígado graso no alcohólico por enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica cuando se cumplen los criterios cardiometabólicos correspondientes. Asimismo, reconoce una categoría en la que coexisten disfunción metabólica y un consumo de alcohol por encima de los límites establecidos para la categoría exclusivamente metabólica. Esta clasificación permite representar mejor la coexistencia de factores etiológicos y

evita considerar metabolismo y alcohol como mecanismos necesariamente excluyentes. En los pacientes con predominio metabólico, el control de obesidad, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y otros factores cardiometabólicos adquiere especial importancia, mientras que la presencia de consumo relevante de alcohol exige incorporar su reducción o abstinencia dentro del manejo. Cuando predomina la enfermedad hepática asociada al alcohol, el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol y el mantenimiento de la abstinencia constituyen objetivos fundamentales.

El segundo nivel del algoritmo corresponde a la estratificación del riesgo de fibrosis. Dentro de las herramientas no invasivas, el índice de fibrosis 4 ocupa un lugar destacado como prueba inicial por su sencillez, disponibilidad y capacidad para identificar pacientes con baja probabilidad de fibrosis avanzada. En adultos con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, un resultado inferior a 1,30 generalmente identifica un grupo de bajo riesgo, mientras que valores iguales o superiores a 1,30 justifican una evaluación secundaria mediante otra prueba no invasiva. Un resultado superior a 2,67 aumenta la probabilidad de fibrosis avanzada y requiere una evaluación adicional y, según el contexto clínico, valoración especializada. Estos puntos de corte deben interpretarse considerando la edad, porque el rendimiento del índice se modifica en personas jóvenes y mayores de 65 años.

Por esta razón, el intervalo comprendido entre 1,30 y 2,67 no debe interpretarse simplemente como presencia o ausencia de fibrosis, sino como una zona en la que resulta necesario complementar la evaluación. La elastografía transitoria controlada por vibración y otras técnicas no invasivas permiten mejorar la estratificación y reducir la necesidad de

biopsia hepática en numerosos pacientes. Tampoco resulta apropiado afirmar que un valor inferior a 1,30 permite “tranquilizar” definitivamente al paciente, ya que un resultado de bajo riesgo no elimina la necesidad de reevaluación periódica cuando persisten diabetes mellitus tipo 2 u otros factores metabólicos de riesgo.

Los biomarcadores emergentes de lesión e inflamación hepatocelular pueden aportar información adicional, pero todavía debe distinguirse entre herramientas consolidadas y marcadores en investigación. El fragmento de citoqueratina 18 resulta de interés como marcador de muerte hepatocelular y actividad de la enfermedad, pero con las fuentes disponibles para este capítulo no existe fundamento suficiente para situarlo como paso obligatorio del algoritmo después de un índice de fibrosis 4 bajo. Por ello, resulta más adecuado presentarlo como biomarcador complementario o emergente y no como una prueba establecida de segunda línea que determine por sí misma la derivación.

El tercer nivel constituye el núcleo fisiopatológico del algoritmo y busca identificar qué dimensión requiere mayor prioridad en cada paciente. Cuando predomina la esteatosis dentro de un contexto metabólico, el objetivo principal consiste en modificar los factores que mantienen el exceso de almacenamiento lipídico. La reducción ponderal, cuando existe sobrepeso u obesidad, puede disminuir el contenido de grasa hepática y producir beneficios metabólicos adicionales. El ejercicio estructurado complementa esta estrategia y puede reducir el contenido de grasa hepática incluso cuando no se alcanza una pérdida de peso clínicamente significativa (Stine et al., 2023; Thorp & Stine, 2020).

La farmacoterapia debe integrarse de acuerdo con las características individuales y las indicaciones vigentes. Los agonistas del receptor del péptido

similar al glucagón tipo 1 poseen especial relevancia en pacientes con obesidad o diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad hepática metabólica. En este contexto, la semaglutida ha adquirido una importancia creciente y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas incorporó en 2025 una actualización específica de su guía sobre su utilización en la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. Por tanto, ya no resulta adecuado presentar estos medicamentos únicamente como una alternativa inespecífica cuando "la pérdida de peso es insuficiente"; deben considerarse dentro del contexto clínico, las indicaciones regulatorias y la evidencia disponible.

Cuando existe esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica con fibrosis significativa, el tratamiento debe considerar tanto el componente metabólico como el riesgo de progresión estructural. El resmetirom, agonista selectivo del receptor beta de hormona tiroidea, representó un cambio importante en este escenario. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos lo aprobó en 2024, bajo aprobación acelerada, para adultos con esteatohepatitis no cirrótica y fibrosis moderada a avanzada compatible con estadios 2 a 3, en combinación con dieta y ejercicio. La indicación no incluye cirrosis y el tratamiento no debe seleccionarse únicamente a partir de la presencia de esteatosis o de un valor aislado de elastografía.

El resmetirom actúa mediante la activación selectiva del receptor beta de hormona tiroidea, altamente expresado en el hígado, modificando procesos relacionados con el metabolismo lipídico hepático. Su incorporación a la práctica clínica demuestra que el manejo de la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica ha entrado en una etapa en la que las intervenciones sobre el estilo de vida pueden

complementarse, en pacientes seleccionados, con tratamientos farmacológicos específicamente dirigidos. La aprobación continúa condicionada a la confirmación del beneficio clínico mediante estudios posteriores, por lo que debe evitarse presentar el medicamento como una solución universal para todos los pacientes con enfermedad hepática esteatósica.

Cuando predomina la fibrosis avanzada, la lógica del algoritmo cambia. La fibrosis representa el resultado acumulativo de procesos persistentes de lesión y reparación en los que intervienen la activación de células estrelladas hepáticas y el depósito progresivo de matriz extracelular. En esta fase, reducir la esteatosis continúa siendo importante cuando existen factores metabólicos, pero deja de constituir el único objetivo. La prioridad clínica se desplaza hacia la identificación de enfermedad hepática crónica avanzada, la evaluación de hipertensión portal y la prevención y vigilancia de complicaciones.

En los pacientes con cirrosis, el seguimiento debe adaptarse al grado de compensación y al riesgo individual. La vigilancia del carcinoma hepatocelular, la evaluación de hipertensión portal, el estado nutricional, la sarcopenia y la aparición de ascitis, encefalopatía o hemorragia relacionada con hipertensión portal forman parte de una estrategia integral. La posibilidad de trasplante hepático debe evaluarse cuando aparece descompensación o cuando otras circunstancias clínicas justifican la derivación a un centro especializado. No resulta correcto, sin embargo, establecer que todos los pacientes deban someterse automáticamente a endoscopia cada uno o dos años, ya que las estrategias actuales incorporan criterios no invasivos y el tratamiento preventivo de la hipertensión portal.

Tampoco debe mantenerse la afirmación de que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 están categóricamente contraindicados en todos los pacientes con cirrosis moderada o grave debido al riesgo de sarcopenia. En la enfermedad hepática avanzada, la selección de tratamientos metabólicos requiere una valoración individual de seguridad, estado nutricional, composición corporal, función hepática y evidencia disponible para cada medicamento. Una contraindicación absoluta no debe inferirse simplemente de la clasificación funcional de la cirrosis sin revisar la información específica del producto y la situación clínica.

El consumo de alcohol constituye un componente transversal del algoritmo. Su importancia no se limita a pacientes con enfermedad hepática asociada exclusivamente al alcohol, ya que puede coexistir con factores metabólicos y modificar el riesgo de progresión. En consecuencia, la cuantificación del consumo, la identificación del trastorno por consumo de alcohol y las intervenciones dirigidas a conseguir y mantener la abstinencia cuando esté indicada deben incorporarse desde la evaluación inicial.

La hepatitis asociada al alcohol constituye un escenario diferente que requiere evaluación específica de gravedad. La función discriminante de Maddrey y el modelo para enfermedad hepática terminal permiten estimar el riesgo a corto plazo y ayudar a identificar pacientes con enfermedad grave en quienes pueden considerarse corticoesteroides, siempre después de valorar cuidadosamente contraindicaciones y riesgos. Una función discriminante de Maddrey igual o superior a 32 identifica enfermedad grave y se ha utilizado para seleccionar pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con corticoesteroides. Sin embargo, los corticoesteroides no deben

administrarse automáticamente por superar un punto de corte, ya que deben considerarse infección activa, hemorragia gastrointestinal, lesión renal aguda y otras situaciones que pueden modificar sustancialmente la relación entre beneficio y riesgo.

Cuando se inicia prednisolona en un paciente adecuadamente seleccionado con hepatitis asociada al alcohol grave, la respuesta debe reevaluarse precozmente mediante el modelo de Lille. Un resultado igual o superior a 0,45 identifica una baja probabilidad de respuesta y constituye una razón para interrumpir el tratamiento, evitando una exposición prolongada a corticoesteroides sin beneficio esperado y reduciendo el riesgo de complicaciones infecciosas. La evaluación puede realizarse utilizando la evolución de la bilirrubina a los cuatro o siete días, según el protocolo aplicado.

Para comprender la aplicación secuencial del modelo puede considerarse el caso de un varón de 52 años con índice de masa corporal de 34 kilogramos por metro cuadrado, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Refiere un consumo aproximado de alcohol de 200 gramos semanales. Los estudios muestran alanina aminotransferasa de 78 unidades internacionales por litro, aspartato aminotransferasa de 55 unidades internacionales por litro, gamma glutamil transferasa de 120 unidades internacionales por litro y 180 000 plaquetas por microlitro. La ecografía muestra esteatosis hepática moderada a grave.

La primera decisión consiste en establecer la categoría etiológica utilizando los criterios contemporáneos y cuantificando adecuadamente el consumo de alcohol. Debido a que presenta múltiples factores cardiometabólicos y una exposición significativa al alcohol, debe evaluarse la posibilidad de una categoría mixta metabólica y asociada al alcohol. Esta clasificación no es meramente terminológica,

porque obliga a intervenir simultáneamente sobre los factores metabólicos y sobre el consumo de alcohol.

El siguiente paso corresponde a la estimación inicial del riesgo de fibrosis. Aplicando la fórmula del índice de fibrosis 4, el resultado aproximado es 1,80. Este valor se encuentra por encima del umbral de 1,30 y dentro del intervalo que requiere una prueba no invasiva secundaria. Por tanto, el paciente no debe clasificarse directamente como portador de fibrosis significativa a partir de este resultado, sino someterse a una evaluación adicional, por ejemplo mediante elastografía transitoria controlada por vibración.

El resultado de la elastografía permitirá redefinir el nivel de riesgo. Una rigidez baja disminuiría la probabilidad de fibrosis avanzada y reforzaría la prioridad de intervenir intensamente sobre obesidad, diabetes mellitus, actividad física, alimentación y consumo de alcohol. Un resultado compatible con fibrosis significativa justificaría una caracterización más precisa y podría modificar las opciones terapéuticas. En cambio, valores que sugieran enfermedad hepática crónica avanzada requerirían evaluación especializada y análisis de posibles complicaciones.

Es importante corregir aquí una simplificación del algoritmo original: una elastografía de 8 a 12 kilopascales no permite, por sí sola, diagnosticar estadio 2 de fibrosis ni constituye automáticamente una indicación de resmetirom. La selección del medicamento requiere demostrar que el paciente se encuentra dentro de la población para la que está indicado, es decir, adultos con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica no cirrótica y fibrosis moderada a avanzada compatible con estadios 2 a 3. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos señala

además que el tratamiento debe utilizarse junto con dieta y ejercicio.

Este ejemplo demuestra la lógica que debe conservar el algoritmo: primero se establece la etiología y se identifican los factores modificables; posteriormente se estima el riesgo de fibrosis; después se utilizan pruebas no invasivas adicionales cuando son necesarias; y finalmente se selecciona una intervención proporcional al estadio, las comorbilidades y el mecanismo predominante. De esta manera se evita tanto el infratratamiento de pacientes con enfermedad avanzada como la utilización innecesaria de intervenciones farmacológicas en personas de bajo riesgo.

La toma de decisiones en la enfermedad hepática esteatósica debe sustentarse en una evaluación secuencial que integre etiología, factores cardiometabólicos, consumo de alcohol, actividad de la enfermedad y riesgo de fibrosis. El índice de fibrosis 4 constituye una herramienta inicial de gran utilidad, pero sus resultados deben interpretarse según la edad y el contexto clínico y complementarse con pruebas no invasivas de segunda línea cuando el riesgo no pueda descartarse adecuadamente. Los biomarcadores emergentes pueden enriquecer esta valoración en el futuro, aunque no todos poseen todavía suficiente validación para ocupar un lugar obligatorio dentro de los algoritmos clínicos.

La disponibilidad de nuevas opciones farmacológicas ha modificado además el panorama terapéutico. El resmetirom dispone de aprobación para un grupo definido de adultos con esteatohepatitis no cirrótica y fibrosis moderada a avanzada, mientras que las estrategias basadas en el control del peso y de las alteraciones cardiometabólicas continúan siendo fundamentales. La elección terapéutica debe responder al estadio y a las características del paciente, evitando trasladar automáticamente una

intervención eficaz en una fase de la enfermedad a otra situación fisiopatológica diferente.

En la enfermedad hepática asociada al alcohol, la abstinencia y el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol constituyen componentes esenciales del manejo. La hepatitis asociada al alcohol grave requiere un razonamiento específico en el que los modelos pronósticos permiten identificar pacientes potencialmente candidatos a corticoesteroides y evaluar posteriormente la respuesta mediante el modelo de Lille. Estas herramientas no sustituyen la valoración clínica ni la búsqueda de contraindicaciones, sino que contribuyen a hacer más segura y fundamentada la decisión terapéutica.

Así, el algoritmo propuesto debe entenderse como una herramienta de integración fisiopatológica y no como una secuencia rígida de prescripciones. Su principal utilidad consiste en responder tres preguntas sucesivas: cuál es la causa o combinación de causas predominante, cuál es el riesgo de fibrosis y qué intervención posee mayor prioridad en ese paciente y en ese momento de la enfermedad. Esta perspectiva conecta la fisiopatología con la práctica clínica y permite avanzar hacia decisiones individualizadas, proporcionales al riesgo y sustentadas en la evidencia disponible.

REFERENCIAS

Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (Silybum marianum): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy research: PTR, 32*(11), 2202–2213. https://doi.org/10.1002/ptr.6171

Abuelazm, M. T., Mohamed, I., Naeem, A., Khlidj, Y., Tanashat, M., Katamesh, B. E., Abusuilik, H., Altobaishat, O., Abdelnabi, M., & Abdelazeem, B. (2024). Intermittent fasting regimens for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 36*(4), 371–381. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002715

Alam, M. A., Subhan, N., Rahman, M. M., Uddin, S. J., Reza, H. M., & Sarker, S. D. (2014). Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 5*(4), 404–417. https://doi.org/10.3945/an.113.005603

Albillos, A., de Gottardi, A., & Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology, 72*(3), 558–577. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003

Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., Adams, L. A., Bjornsson, E. S., Charatcharoenwitthaya, P., Mills, P. R., Keach, J. C., Lafferty, H. D., Stahler, A., Haflidadottir, S., & Bendtsen, F. (2015). Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology, 149*(2), 389–397.e10. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043

Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of immunology research, 2015*, 401630. https://doi.org/10.1155/2015/401630

Asher, G., & Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell, 161*(1), 84–92. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015

Ashraf, N. U., & Sheikh, T. A. (2015). Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radical Research, 49*(12), 1405–1418. https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1078461

Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., & Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International journal of epidemiology, 46*(3), 1029–1056. https://doi.org/10.1093/ije/dyw319

Axelsson, A. S., Tubbs, E., Mecham, B., Chacko, S., Nenonen, H. A., Tang, Y., Fahey, J. W., Derry, J. M. J., Wollheim, C. B., Wierup, N., Haymond, M. W., Friend, S. H., Mulder, H., & Rosengren, A. H. (2017). Sulforaphane reduces hepatic glucose production and improves glucose control in patients with type 2 diabetes. Science translational medicine, 9(394), eaah4477. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4477

Badran, H., Elsabaawy, M., Sakr, A., Eltahawy, M., Elsayed, M., Elsabaawy, D. M., & Abdelkreem, M. (2022). Impact of intermittent fasting on laboratory, radiological, and anthropometric parameters in NAFLD patients. *Clinical and Experimental Hepatology, 8*(2), 118–124. https://doi.org/10.5114/ceh.2022.115056

Baharuddin, B. (2025). The metabolic and molecular mechanisms linking fructose consumption to lipogenesis and metabolic disorders. *Clinical nutrition ESPEN, 69*, 63–68. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.06.042

Bailey, D. G., Dresser, G., & Arnold, J. M. (2013). Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 185*(4), 309–316. https://doi.org/10.1503/cmaj.120951

Ballatori, N., Krance, S. M., Notenboom, S., Shi, S., Tieu, K., & Hammond, C. L. (2009). Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biological chemistry, 390*(3), 191–214. https://doi.org/10.1515/BC.2009.033

Basaranoglu, M., Basaranoglu, G., & Bugianesi, E. (2015). Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 4*(2), 109–116. https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05

Battle, A., Mudd, J., Ahlenstiel, G., & Kalo, E. (2025). Liver cirrhosis: Evolving definitions, and recent advances in diagnosis, prevention and management. *Livers, 5*(3), 28. https://doi.org/10.3390/livers5030028

Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature reviews. Drug discovery, 5*(6), 493–506. https://doi.org/10.1038/nrd2060

Bayan, L., Koulivand, P. H., & Gorji, A. (2014). Garlic: A review of potential therapeutic effects. *Avicenna Journal of Phytomedicine, 4*(1), 1–14. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25050296/

Becerra-Tomás, N., Papandreou, C., & Salas-Salvadó, J. (2019). Legume Consumption and Cardiometabolic Health. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 10*(Suppl_4), S437–S450. https://doi.org/10.1093/advances/nmz003

Bertaggia, E., Jensen, K. K., Castro-Perez, J., Xu, Y., Di Paolo, G., Chan, R. B., Wang, L., & Haeusler, R. A. (2017). Cyp8b1 ablation prevents Western diet-induced weight gain and hepatic steatosis because of impaired fat absorption. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 313*(2), E121–E133. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00409.2016

Bhathal, P. S., & Grossman, H. J. (1985). Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *Journal of hepatology, 1*(4), 325–337. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(85)80770-4

Bishehsari, F., Voigt, R. M., & Keshavarzian, A. (2020). Circadian rhythms and the gut microbiota: From the metabolic syndrome to cancer. *Nature Reviews Endocrinology, 16*, 731–739. https://doi.org/10.1038/s41574-020-00427-4

Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., & Gluud, C. (2012). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *The Cochrane database of systematic reviews, 2012*(3), CD007176. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007176.pub2

Böhm, F., Köhler, U. A., Speicher, T., & Werner, S. (2010). Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines. *EMBO Molecular Medicine, 2*(8), 294–305. https://doi.org/10.1002/emmm.201000085

Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C., Nwachukwu, I. D., & Slusarenko, A. J. (2014). Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules (Basel, Switzerland), 19*(8), 12591–12618. https://doi.org/10.3390/molecules190812591

Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., Guy, C. D., Seed, P. C., Rawls, J. F., David, L. A., Hunault, G., Oberti, F., Calès, P., & Diehl, A. M. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology (Baltimore, Md.), 63*(3), 764–775. https://doi.org/10.1002/hep.28356

Broussard, J., & Brady, M. J. (2010). The impact of sleep disturbances on adipocyte function and lipid metabolism. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism, 24*(5), 763–773. https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.007

Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism, 65*(8), 1038–1048. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012

Campbell, I. T. (2006). Liver: Functional anatomy and blood supply. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 7*(2), 49–51. https://doi.org/10.1383/anes.2006.7.2.49

Canadian Liver Foundation. (2015). *Nutrition and liver disease*. https://cmh.org/sites/default/files/2023-08/nutrition-and-liver.pdf

Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients, 9*(11), 1211. https://doi.org/10.3390/nu9111211

Castera, L., Friedrich-Rust, M., & Loomba, R. (2019). Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology, 156*(5), 1264–1281. e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036

Centers for Disease Control and Prevention. (2025). *Viral hepatitis*. https://www.cdc.gov/hepatitis/php/npr-2025/index.html

Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology, 67*(1), 328–357. https://doi.org/10.1002/hep.29367

Chang, J. S., Ahn, J.-H., Kim, M. Y., & Park, K.-S. (2024). Elevated serum growth differentiation factor 15 and decorin predict the fibrotic progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Scientific Reports, 14*, 27527. https://doi.org/10.1038/s41598-024-77719-6

Chen, M., Chen, M., Lu, D., Wang, Y., Zhang, L., Wang, Z., & Wu, B. (2021). Period 2 regulates CYP2B10 expression and activity in mouse liver. *Frontiers in Pharmacology, 12*, 764124. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.764124

Chen, Z., Zhu, Q. Y., Tsang, D., & Huang, Y. (2001). Degradation of green tea catechins in tea drinks. *Journal of agricultural and food chemistry, 49*(1), 477–482. https://doi.org/10.1021/jf000877h

Cheng, W., Zhou, Y., Xie, Y., Li, Y., Zhou, R., Wang, H., Feng, Y., & Wang, Y. (2023). Combined effect of polystyrene microplastics and bisphenol A on the human embryonic stem cells-derived liver organoids: The hepatotoxicity and lipid accumulation. *The Science of the total environment, 854*, 158585. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158585

Cho, J. M., Kim, H. Y., & Lee, J. S. (2025). The metabolic and molecular mechanisms linking fructose consumption to lipogenesis and metabolic disorders. Molecular and Cellular *Endocrinology, 111*, 405–412.

Cho, J., Lee, I., Kim, D., Koh, Y., Kong, J., Lee, S., & Kang, H. (2014). Effect of aerobic exercise training on non-alcoholic fatty liver disease induced by a high fat diet in C57BL/6 mice. *Journal of exercise nutrition & biochemistry, 18*(4), 339–346. https://doi.org/10.5717/jenb.2014.18.4.339

Cunningham, J. E. A., Stamp, J. A., & Shapiro, C. M. (2019). Sleep and major depressive disorder: a review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression. *Sleep medicine, 61*, 6–18. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.012

Damato, A. R., & Herzog, E. D. (2022). Circadian clock synchrony and chronotherapy opportunities in cancer treatment. *Seminars in cell & developmental biology, 126*, 27–36. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.07.017

De Castro J. M. (2007). The time of day and the proportions of macronutrients eaten are related to total daily food intake. *The British journal of nutrition, 98*(5), 1077–1083. https://doi.org/10.1017/S0007114507754296

De Castro, J. M. (2004). The time of day of food intake influences overall intake in humans. *The Journal of Nutrition, 134*(1), 104–111. https://doi.org/10.1093/jn/134.1.104

Dekhuijzen P. N. (2004). Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal, 23*(4), 629–636. https://doi.org/10.1183/09031936.04.00016804

DeLeve, L. D. (2015). Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology, 61*(5), 1740–1746. https://doi.org/10.1002/hep.27376

Depner, C. M., Stothard, E. R., & Wright, K. P. (2014). Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current Diabetes Reports, 14*(7), 507. https://doi.org/10.1007/s11892-014-0507-z

Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E., & Kamath, P. S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of hepatology, 79*(2), 516–537. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017

Di Ciaula, A., & Portincasa, P. (2018). Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. F1000Research, 7, 1529. https://doi.org/10.12688/f1000research.15505.1

Di Ciaula, A., Garruti, G., Lunardi Baccetto, R., Molina-Molina, E., Bonfrate, L., Wang, D. Q.-H., & Portincasa, P. (2017). Bile acid physiology. *Annals of Hepatology, 16*(Suppl. 1), S4–S14. https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493

Dinkova-Kostova, A. T., & Abramov, A. Y. (2015). The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function. *Free radical biology & medicine, 88*(Pt B), 179–188. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.036

Dinkova-Kostova, A. T., & Kostov, R. V. (2012). Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease. *Trends in molecular medicine, 18*(6), 337–347. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.04.003

Domínguez, A., Noceti, M., Fino, D., & Ariza, P. (2018). Elastografía hepática y otras secuencias avanzadas de RM (RM multiparamétrica). *Revista Argentina de Radiología, 82*(2), 64–71. https://doi.org/10.1055/s-0038-1641159

Dominik, N., Nixdorf, L., Schwarz, M., Hofer, B. S., Hartl, L., Balcar, L., Semmler, G., Simbrunner, B., Fritz, L., Hauptmann, L., Jachs, M., Jedamzik, J., Mozayani, B., Gensthaler, L., Felsenreich, D. M., Mandorfer, M., Langer, F., Trauner, M., Reiberger, T., Prager, G., & Bauer, D. J. M. (2025). UDFF and Auto pSWE accurately assess liver steatosis and fibrosis risk in obese patients with MASLD. *Ultraschall in der Medizin, 46*(6), 603–613. https://eurekamag.com/research/096/110/096110586.php

Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology, 11*, 98–107. https://doi.org/10.1038/nri2925

Dossa, A. Y., Escobar, O., Golden, J., Frey, M. R., Ford, H. R., & Gayer, C. P. (2016). Bile acids regulate intestinal cell proliferation by modulating EGFR and FXR signaling. American journal of physiology. *Gastrointestinal and liver physiology, 310*(2), G81–G92. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00065.2015

Drake, R. L., Vogl, A. W., Mitchell, A. W. M., Tibbitts, R., & Richardson, P. (2015). *Gray's atlas of anatomy* (2nd ed.). Churchill Livingstone/ Elsevier.

Eckel-Mahan, K., & Sassone-Corsi, P. (2013). Metabolism and the circadian clock converge. *Physiological Reviews, 93*(1), 107–135. https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2012

Egner, P. A., Chen, J. G., Zarth, A. T., Ng, D. K., Wang, J. B., Kensler, K. H., Jacobson, L. P., Muñoz, A., Johnson, J. L., Groopman, J. D., Fahey, J. W., Talalay, P., Zhu, J., Chen, T. Y., Qian, G. S., Carmella, S. G., Hecht, S. S., & Kensler, T. W. (2014). Rapid and sustainable detoxication of airborne pollutants by broccoli sprout beverage: results of a randomized clinical trial in China. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.), 7*(8), 813–823. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0103

Eliades, M., Spyrou, E., Agrawal, N., Lazo, M., Brancati, F. L., Potter, J. J., Koteish, A. A., Clark, J. M., Guallar, E., & Hernaez, R. (2013). Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics, 38*(3), 246–254. https://doi.org/10.1111/apt.12377

Erion, D. M., & Shulman, G. I. (2010). Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nature Medicine, 16*(4), 400–402. https://doi.org/10.1038/nm0410-400

Ernst E. (2000). Iridology: not useful and potentially harmful. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 118*(1), 120–121. https://doi.org/10.1001/archopht.118.1.120

Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbæk, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., … George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology, 73*(1), 202–209. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039

Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel. (2020). MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology, 158*(7), 1999–2014.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312

Esmaeelpanah, E., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2021). Green tea and metabolic syndrome: A 10-year research update review. *Iranian journal of basic medical sciences, 24*(9), 1159–1172. https://doi.org/10.22038/IJBMS.2021.52980.11943

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M., Gea, A., Hernán, M. A., … PREDIMED Study Investigators (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England journal of medicine, 378*(25), e34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389

European Association for the Study of the Liver (2019). EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of hepatology, 70*(1), 172–193. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2024). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of hepatology, 81*(3), 492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031

European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. (2015). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. *EFSA Journal, 13*(3), 4028. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4028

European Food Safety Authority. (2018). Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal, 16*(4), e05239. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5239

European Medicines Agency. (2009). Assessment report on Taraxacum officinale Weber ex Wigg., radix. *Committee on Herbal Medicinal Products*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-taraxacum-officinale-weber-ex-wigg-folium_en.pdf

European Medicines Agency. (2016). Assessment report on Peumus boldus Molina, folium. *Committee on Herbal Medicinal Products.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/boldo-leaf-summary-public_en.pdf

Fahey, J. W., & Talalay, P. (1999). Antioxidant functions of sulforaphane: a potent inducer of Phase II detoxication enzymes. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 37*(9-10), 973–979. https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00082-4

Fahey, J. W., Zalcmann, A. T., & Talalay, P. (2001). The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry, 56*(1), 5–51. https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)00316-2

Faris, M., Jahrami, H., Abdelrahim, D., Bragazzi, N., & BaHammam, A. (2021). The effects of Ramadan intermittent fasting on liver function in healthy adults: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes research and clinical practice, 178*, 108951. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108951

Farshchi, H. R., Taylor, M. A., & Macdonald, I. A. (2004). Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women. *European Journal of Clinical Nutrition, 58*, 1071–1077. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601935

Fausto, N., Campbell, J. S., & Riehle, K. J. (2006). Liver regeneration. *Hepatology (Baltimore, Md.), 43*(2 Suppl 1), S45–S53. https://doi.org/10.1002/hep.20969

Federico, A., Dallio, M., & Loguercio, C. (2017). Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules (Basel, Switzerland), 22*(2), 191. https://doi.org/10.3390/molecules22020191

Ferrell, J. M. (2023). Circadian rhythms and inflammatory diseases of the liver and gut. *Liver Research, 7*(3), 196–206. https://doi.org/10.1016/j.livres.2023.08.004

Forester, S. M., Widaman, A. M., Krishnan, S., Witbracht, M. G., Horn, W. F., Laugero, K. D., & Keim, N. L. (2018). A clear difference emerges in hormone patterns following a standard midday meal in young women who regularly eat or skip breakfast. *The Journal of Nutrition, 148*(5), 685–692. https://doi.org/10.1093/jn/nxy020

Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., & Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine, 24*(7), 908–922. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9

Fukushige, H., Fukuda, Y., Tanaka, M., Inami, K., Wada, K., Tsumura, Y., Kondo, M., Harada, T., Wakamura, T., & Morita, T. (2014). Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *Journal of Physiological Anthropology, 33*, 33. https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-33

Gadour, Hassan, et al. (2025). Role of gut microbiota in modulating immune responses in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology, 16*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1556576

Ge, W., Wang, T., Zhao, Y., Yang, Y., Sun, Q., Yang, X., Gao, Y., Xu, X., & Zhang, J. (2021). Period1 mediates rhythmic metabolism of toxins by interacting with CYP2E1. *Cell death & disease, 12*(1), 76. https://doi.org/10.1038/s41419-020-03343-7

Gerber, L. H., Weinstein, A., Mehta, R., & Younossi, Z. M. (2019). Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology, 25*(28), 3669–3683. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3669

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., et al. (2017). Expert consensus on prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 14*, 491–502. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75

Gibson, R. S., Perlas, L., & Hotz, C. (2006). Improving the bioavailability of nutrients in plant foods at the household level. *The Proceedings of the Nutrition Society, 65*(2), 160–168. https://doi.org/10.1079/pns2006489

Gillessen, A., & Schmidt, H. H. (2020). Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative *Review. Advances in therapy, 37*(4), 1279–1301. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01251-y

Golabi, P., Sayiner, M., Bush, H., Gerber, L. H., & Younossi, Z. M. (2017). Patient-reported outcomes and fatigue in patients with chronic hepatitis C infection. *Clinics in Liver Disease, 21*(3), 565–578. https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.011

González-Castejón, M., Visioli, F., & Rodriguez-Casado, A. (2012). Diverse biological activities of dandelion. *Nutrition reviews, 70*(9), 534–547. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00509.x

Green, C. B. (2018). Circadian posttranscriptional regulatory mechanisms in mammals. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 10*(1), a030692. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030692

Guarino, M. P., Cocca, S., Altomare, A., Emerenziani, S., & Cicala, M. (2013). Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World journal of gastroenterology, 19*(31), 5029–5034. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5029

Gul, D., & Pavlides, M. (2025). Imaging biomarkers in metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Current Hepatology Reports, 24*, 37. https://doi.org/10.1007/s11901-025-00711-9

Habibullah, M., Jemmieh, K., Ouda, A., Haider, M. Z., Malki, M. I., & Elzouki, A.-N. (2024). Metabolic-associated fatty liver disease: A selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Frontiers in Medicine, 11*, 1291501. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1291501

Hannou, S. A., Haslam, D. E., McKeown, N. M., & Herman, M. A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. J*ournal of Clinical Investigation, 128*(2), 545–555. https://doi.org/10.1172/JCI96702

Hanschen, F. S., Lamy, E., Schreiner, M., & Rohn, S. (2014). Reactivity and stability of glucosinolates and their breakdown products in foods. *Angewandte Chemie (International ed. in English), 53*(43), 11430–11450. https://doi.org/10.1002/anie.201402639

Hardie D. G. (2011). AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes & development, 25*(18), 1895–1908. https://doi.org/10.1101/gad.17420111

Hassen, G., Singh, A., Belete, G., Jain, N., De la Hoz, I., Camacho-Leon, G. P., Dargie, N. K., Carrera, K. G., Alemu, T., Jhaveri, S., & Solomon, N. (2022). Nonalcoholic fatty liver disease: An emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. *Cureus, 14*(5), e25495. https://doi.org/10.7759/cureus.25495

Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell, 159*(4), 738–749. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029

Hayes, J. D., & Dinkova-Kostova, A. T. (2014). The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in biochemical sciences, 39*(4), 199–218. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002

Heard K. J. (2008). Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *The New England journal of medicine, 359*(3), 285–292. https://doi.org/10.1056/NEJMct0708278

Heiss, E., Herhaus, C., Klimo, K., Bartsch, H., & Gerhäuser, C. (2001). Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *The Journal of biological chemistry, 276*(34), 32008–32015. https://doi.org/10.1074/jbc.M104794200

Hermida, R. C., Crespo, J. J., Domínguez-Sardiña, M., Otero, A., Moyá, A., Ríos, M. T., Sineiro, E., Castiñeira, M. C., Callejas, P. A., Pousa, L., Salgado, J. L., Durán, C., Sánchez, J. J., Fernández, J. R., & Ayala, D. E. (2020). Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: The Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal, 41*(48), 4565–4576. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754

Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. Foods (Basel, *Switzerland), 6*(10), 92. https://doi.org/10.3390/foods6100092

Higuchi, S., Ahmad, T. R., Argueta, D. A., Perez, P. A., Zhao, C., Schwartz, G. J., DiPatrizio, N. V., & Haeusler, R. A. (2020). Bile acid composition regulates GPR119-dependent intestinal lipid sensing and food intake regulation in mice. *Gut, 69*(9), 1620–1628. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319693

Hillaire, S., Boucher, E., Calmus, Y., Gane, P., Ballet, F., Franco, D., Moukthar, M., & Poupon, R. (1994). Effects of bile acids and cholestasis on major histocompatibility complex class I in human and rat hepatocytes. *Gastroenterology, 107*(3), 781–788. https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90127-9

Hinson, J. A., Roberts, D. W., & James, L. P. (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. En J. Uetrecht (Ed.), *Adverse drug reactions* (pp. 369–405). Springer.

Hodges, R. E., & Minich, D. M. (2015). Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *Journal of nutrition and metabolism, 2015*, 760689. https://doi.org/10.1155/2015/760689

Houghton, D., Thoma, C., Hallsworth, K., Cassidy, S., Hardy, T., Burt, A. D., Tiniakos, D., Hollingsworth, K. G., Taylor, R., Day, C. P., McPherson, S., & Anstee, Q. M. (2023). Exercise is medicine for nonalcoholic fatty liver disease: Exploration of putative mechanisms. *Nutrients, 15*(11), 2452. https://www.mdpi.com/2072-6643/15/11/2452

Hughes, R. L., Alvarado, D. A., Swanson, K. S., & Holscher, H. D. (2022). The Prebiotic Potential of Inulin-Type Fructans: A Systematic Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 13*(2), 492–529. https://doi.org/10.1093/advances/nmab119

Hurni, C., Weger, B. D., Gobet, C., & Naef, F. (2022). Comprehensive analysis of the circadian nuclear and cytoplasmic transcriptome in mouse liver. *PLoS Genetics, 18*, e1009903. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009903

Inagaki, T., Choi, M., Moschetta, A., Peng, L., Cummins, C. L., McDonald, J. G., Luo, G., Jones, S. A., Goodwin, B., Richardson, J. A., Gerard, R. D., Repa, J. J., Mangelsdorf, D. J., & Kliewer, S. A. (2005). Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metabolism, 2*(4), 217–225. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001

Iwakiri, Y. (2012). Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, 32*(2), 199–213. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02579.x

Jang, Y. Y., Song, J. H., Shin, Y. K., Han, E. S., & Lee, C. S. (2000). Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological research, 42*(4), 361–371. https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0705

Jensen, T., Abdelmalek, M. F., Sullivan, S., Nadeau, K. J., Green, M., Roncal, C., Nakagawa, T., Kuwabara, M., Sato, Y., Kang, D.-H., Tolan, D. R., Sanchez-Lozada, L. G., Rosen, H. R., Lanaspa, M. A., Diehl, A. M., & Johnson, R. J. (2018). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology, 68*(5), 1063–1075. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019

Jiang, S. Y., Yang, X., Yang, Z., Li, J. W., Xu, M. Q., Qu, Y. X., et al. (2022). Discovery of an insulin-induced gene binding compound that ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting sterol regulatory element-binding protein-mediated lipogenesis. *Hepatology, 76*(5), 1466–1481. https://doi.org/10.1002/hep.32381

Johnston, C. S., & Gaas, C. A. (2006). Vinegar: Medicinal uses and antiglycemic effect. *MedGenMed, 8*(2), 61. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1785201/

Johnston, C. S., Kim, C. M., & Buller, A. J. (2004). Vinegar improves insulin sensitivity to a high-carbohydrate meal in subjects with insulin resistance or type 2 diabetes. *Diabetes care, 27*(1), 281–282. https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.281

Kalo, E., Read, S., & Ahlenstiel, G. (2021). Targeting gut–liver axis for treatment of liver fibrosis and portal hypertension. *Livers, 1*(3), 147–179. https://doi.org/10.3390/livers1030014

Kalt, W., Cassidy, A., Howard, L. R., Krikorian, R., Stull, A. J., Tremblay, F., & Zamora-Ros, R. (2020). Recent Research on the Health Benefits of Blueberries and Their Anthocyanins. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 11*(2), 224–236. https://doi.org/10.1093/advances/nmz065

Keely, S. J., Steer, C. J., & Lajczak-McGinley, N. K. (2019). Ursodeoxycholic acid: A promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 317*(6), G872–G881. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00163.2019

Kennedy, O. J., Roderick, P., Buchanan, R., Fallowfield, J. A., Hayes, P. C., & Parkes, J. (2017). Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ open, 7(*5), e013739. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013739

Kennedy, P. A., & Madding, G. F. (1977). Surgical anatomy of the liver. *The Surgical clinics of North America, 57*(2), 233–244. https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)41180-1

Klein, A. V., & Kiat, H. (2015). Detox diets for toxin elimination and weight management: a critical review of the evidence. *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association, 28*(6), 675–686. https://doi.org/10.1111/jhn.12286

Kobayashi, T., Iwaki, M., Nakajima, A., Nogami, A., & Yoneda, M. (2022). Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *International journal of molecular sciences, 23*(19), 11689. https://doi.org/10.3390/ijms231911689

Kolbe, I., & Oster, H. (2019). Chronodisruption, Metabolic Homeostasis, and the Regulation of Inflammation in Adipose Tissues. *The Yale journal of biology and medicine, 92*(2), 317–325. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6585521/

Kolodziejczyk, A. A., Zheng, D., Shibolet, O., & Elinav, E. (2019). The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Molecular Medicine, 11*(2), e9302. https://doi.org/10.15252/emmm.201809302

Kondo, T., Kishi, M., Fushimi, T., Ugajin, S., & Kaga, T. (2009). Vinegar intake reduces body weight, body fat mass, and serum triglyceride levels in obese Japanese subjects. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 73*(8), 1837–1843. https://doi.org/10.1271/bbb.90231

Konyn, P., Alshuwaykh, O., Dennis, B. B., Cholankeril, G., Ahmed, A., & Kim, D. (2023). Gallstone disease and its association with nonalcoholic fatty liver disease, all-cause and cause-specific mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology, 21*(4), 940–948.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.043

Kopec, R. E., & Failla, M. L. (2018). Recent advances in the bioaccessibility and bioavailability of carotenoids and effects of other dietary lipophiles. *Journal of Food Composition and Analysis, 68*, 16–30. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.06.008

Kositamongkol, C., Kanchanasurakit, S., Auttamalang, C., Inchai, N., Kabkaew, T., Kitpark, S., Chaiyakunapruk, N., Duangjai, A., Saokaew, S., & Phisalprapa, P. (2021). Coffee Consumption and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Umbrella Review and a Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in pharmacology, 12*, 786596. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.786596

Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *The American journal of gastroenterology, 112*(1), 18–35. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517

Lananna, B. V., & Musiek, E. S. (2020). The wrinkling of time: Aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease, 139*, 104832. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104832

Lau, A. L., Kumar, T. R., Nishimori, K., Bonadio, J., & Matzuk, M. M. (2000). Activin betaC and betaE genes are not essential for mouse liver growth, differentiation, and regeneration. *Molecular and cellular biology, 20*(16), 6127–6137. https://doi.org/10.1128/MCB.20.16.6127-6137.2000

Lazaridis, K. N., Gores, G. J., & Lindor, K. D. (2001). Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *Journal of hepatology, 35*(1), 134–146. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00092-7

Lee, J., & Park, J.-S. (2024). The gut microbiome predicts response to UDCA/CDCA treatment in gallstone patients: Comparison of responders and non-responders. *Scientific Reports, 14*, 2534. https://doi.org/10.1038/s41598-024-53173-2

Lee, W. M., Hynan, L. S., Rossaro, L., Fontana, R. J., Stravitz, R. T., Larson, A. M., Davern, T. J., 2nd, Murray, N. G., McCashland, T., Reisch, J. S., Robuck, P. R., & Acute Liver Failure Study Group (2009). Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology, 137*(3), 856–864.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.006

Leung, C., Herath, C. B., Jia, Z., Andrikopoulos, S., Brown, B. E., Davies, M. J., Rivera, L. R., Furness, J. B., Forbes, J. M., & Angus, P. W. (2016). Dietary advanced glycation end-products aggravate non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology, 22*(35), 8026–8040. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.8026

Lewis, P., Oster, H., Korf, H. W., Foster, R. G., & Erren, T. C. (2020). Food as a circadian time cue—Evidence from human studies. *Nature Reviews Endocrinology, 16*, 213–223. https://doi.org/10.1038/s41574-020-0318-z

Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L., Patel, D., Ma, Y., Brocker, C. N., Yan, T., Krausz, K. W., Xiang, R., Gavrilova, O., Patterson, A. D., & Gonzalez, F. J. (2017). Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell metabolism, 26*(4), 672–685.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019

Li, M., Duan, Y., Wang, Y., Chen, L., Abdelrahim, M. E. A., & Yan, J. (2024). The effect of Green green tea consumption on body mass index, lipoprotein, liver enzymes, and liver cancer: An updated systemic review incorporating a meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition, 64*(4), 1043–1051. https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2113360

Lin, Y., Wang, S., Zhou, Z., Guo, L., Yu, F., & Wu, B. (2019). Bmal1 regulates circadian expression of cytochrome P450 3a11 and drug metabolism in mice. *Communications biology, 2*, 378. https://doi.org/10.1038/s42003-019-0607-z

Liska, D. J. (1998). The detoxification enzyme systems. *Alternative Medicine Review, 3*(3), 187–198. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630736/

Ljubuncic, P., Fuhrman, B., Oiknine, J., Aviram, M., & Bomzon, A. (1996). Effect of deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on lipid peroxidation in cultured macrophages. *Gut, 39*(3), 475–478. https://doi.org/10.1136/gut.39.3.475

Loguercio, C., & Festi, D. (2011). Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World journal of gastroenterology, 17*(18), 2288–2301. https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i18.2288

Loomba, R., Friedman, S. L., & Shulman, G. I. (2021). *Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. Cell, 184*(10), 2537–2564. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015

Lu, K., Mahbub, R., & Fox, J. G. (2015). Xenobiotics: Interaction with the intestinal microflora. *ILAR Journal, 56*(2), 218–227. https://doi.org/10.1093/ilar/ilv018

Lu, S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et biophysica acta, 1830*(5), 3143–3153. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008

Ma, J., Hwang, S. J., Pedley, A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Chung, R. T., Benjamin, E. J., Levy, D., & Long, M. T. (2017). Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology, 66*(2), 390–397. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.022

Mantovani, A., Csermely, A., Petracca, G., Beatrice, G., Corey, K. E., Simon, T. G., Byrne, C. D., & Targher, G. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology, 6*(11), 903–913. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00308-3

Marjot, T., Moolla, A., Cobbold, J. F., & Tomlinson, J. W. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease in adults: Current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocrine Reviews, 41*(1), 66–117. https://doi.org/10.1210/endrev/bnz009

Marjot, T., Tomlinson, J. W., & Ray, D. W. (2023). Timing of energy intake and the therapeutic potential of intermittent fasting and time-restricted eating in NAFLD. *Gut, 72*(8), 1607–1619. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-329998

Mashaqi, S., & Gozal, D. (2020). Circadian misalignment and the gut microbiome. A bidirectional relationship triggering inflammation and metabolic disorders—A literature review. *Sleep Medicine, 72*, 93–108. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.020

Mashhadi, N. S., Ghiasvand, R., Askari, G., Hariri, M., Darvishi, L., & Mofid, M. R. (2013). Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: Review of current evidence. *International Journal of Preventive Medicine, 4*(Suppl. 1), S36–S42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23717767/

Mazzanti, G., Di Sotto, A., & Vitalone, A. (2015). Hepatotoxicity of green tea: an update. *Archives of toxicology, 89*(8), 1175–1191. https://doi.org/10.1007/s00204-015-1521-x

McPherson, S., Hardy, T., Henderson, E., Burt, A. D., Day, C. P., & Anstee, Q. M. (2015). Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology, 62*(5), 1148–1155. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034

Medina, J. F., Martínez-Ansó, Vazquez, J. J., & Prieto, J. (1997). Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.), 25*(1), 12–17. https://doi.org/10.1002/hep.510250104

Meister A. (1988). Glutathione metabolism and its selective modification. *The Journal of biological chemistry, 263*(33), 17205–17208. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3053703/

Migueres, M., Lhomme, S., & Izopet, J. (2021). Hepatitis A: Epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment. *Viruses, 13*(10), 1900. https://doi.org/10.3390/v13101900

Mileva, G., Baker, S. L., Konkle, A. T., & Bielajew, C. (2014). Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior. *International journal of environmental research and public health, 11*(7), 7537–7561. https://doi.org/10.3390/ijerph110707537

Miller, E. R., Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., & Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine, 142*(1), 37–46. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110

Min, E., & Bolduc, P. (2025). Prevention and management of viral hepatitis in primary care. *Topics in Antiviral Medicine, 33*(6), 711–726. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41468607/

Mohamed, S. Y., Emara, M. H., Hussien, H. I., & Elsadek, H. M. (2016). Changes in portal blood flow and liver functions in cirrhotics during Ramadan fasting in the summer; a pilot study. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench, 9*(3), 180–188. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4947132/

Monteiro-Sepulveda, M., Touch, S., Mendes-Sá, C., Karaca, M., Garbin, K., Sommacal, A., et al. (2015). Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling. *Cell Metabolism, 22*(1), 113–124. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.020

Mozzini, C., Garbin, U., Stranieri, C., Pasini, A., Solani, E., Tinelli, I. A., et al. (2015). Endoplasmic reticulum stress and Nrf2 repression in circulating cells of type 2 diabetic patients without the recommended glycemic goals. *Free Radical Research, 49*(3), 244–252. https://doi.org/10.3109/10715762.2014.997229

Mukherji, A., Kobiita, A., Ye, T., & Chambon, P. (2013). Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell, 153*(4), 812–827. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.020

Mullaney, J. A., Kelly, W. J., McGhie, T. K., Ansell, J., & Heyes, J. A. (2013). Lactic acid bacteria convert glucosinolates to nitriles efficiently yet differently from enterobacteriaceae. *Journal of agricultural and food chemistry, 61*(12), 3039–3046. https://doi.org/10.1021/jf305442j

Mulvihill, E. E., & Huff, M. W. (2010). Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health. *The Canadian journal of cardiology, 26* Suppl A, 17A–21A. https://doi.org/10.1016/s0828-282x(10)71056-4

Musial, C., Kuban-Jankowska, A., & Gorska-Ponikowska, M. (2020). Beneficial Properties of Green Tea Catechins. *International journal of molecular sciences, 21*(5), 1744. https://doi.org/10.3390/ijms21051744

Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2010). Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 11*(6), 430–445. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x

Myojin, Y., & Hikita, H. (2025). Growth differentiation factor 15: From stress response to clinical utility in chronic liver diseases. *Journal of Gastroenterology, 61*, 117–130. https://doi.org/10.1007/s00535-025-02336-7

Neuman, M. G., Seitz, H. K., Teschke, R., Malnick, S., Johnson-Davis, K. L., Cohen, L. B., German, A., Hohmann, N., Moreira, B., Moussa, G., & Opris, M. (2022). Molecular, Viral and Clinical Features of Alcohol- and Non-Alcohol-Induced Liver Injury. *Current issues in molecular biology, 44*(3), 1294–1315. https://doi.org/10.3390/cimb44030087

Newton, J. L. (2010). Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases, 28*(1), 214–219. https://doi.org/10.1159/000282089

Niedzwiecki, M. M., Walker, D. I., MacIntosh, P. W., Jones, D. P., & Miller, G. W. (2019). Environmental metabolomics: The exposome and health. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 59*, 53–72. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021315

Nirmalkar, K., Murugesan, S., Pizano-Zárate, M. L., Villalobos-Flores, L. E., García-González, C., Morales-Hernández, R. M., Nuñez-Hernández, J. A., Hernández-Quiroz, F., Romero-Figueroa, M. D. S., Hernández-Guerrero, C., Hoyo-Vadillo, C., & García-Mena, J. (2018). Gut Microbiota and Endothelial Dysfunction Markers in Obese Mexican Children and Adolescents. *Nutrients, 10*(12), 2009. https://doi.org/10.3390/nu10122009

Njeze, G. E. (2013). Gallstones. *Nigerian Journal of Surgery, 19*(2), 49–55. https://doi.org/10.4103/1117-6806.119236

O'Brien, P., Carrasco-Pozo, C., & Speisky, H. (2006). Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. *Chemico-biological interactions, 159*(1), 1–17. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.09.002

Oe, S., Lemmer, E. R., Conner, E. A., Factor, V. M., Levéen, P., Larsson, J., Karlsson, S., & Thorgeirsson, S. S. (2004). Intact signaling by transforming growth factor beta is not required for termination of liver regeneration in mice. *Hepatology (Baltimore, Md.), 40*(5), 1098–1105. https://doi.org/10.1002/hep.20426

Oh, J. H., Lee, J. H., Han, D. H., Cho, S., & Lee, Y. J. (2017). Circadian Clock Is Involved in Regulation of Hepatobiliary Transport Mediated by Multidrug Resistance-Associated Protein 2. *Journal of pharmaceutical sciences, 106*(9), 2491–2498. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.071

Ory, D. S. (2004). Nuclear receptor signaling in the control of cholesterol homeostasis: Have the orphans found a home? *Circulation Research, 95*(7), 660–670. https://doi.org/10.1161/01.RES.0000143422.83209.be

O'Shea, R. S., Dasarathy, S., McCullough, A. J., Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2010). Alcoholic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.), 51*(1), 307–328. https://doi.org/10.1002/hep.23258

Pagliassotti, M. J., Prach, P. A., Koppenhafer, T. A., & Pan, D. A. (1996). Changes in insulin action, triglycerides, and lipid composition during sucrose feeding in rats. *American Journal of Physiology, 271*(5), R1319–R1326. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.5.R1319

Panda, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science, 354*(6315), 1008–1015. https://doi.org/10.1126/science.aah4967

Parker, H. M., Johnson, N. A., Burdon, C. A., Cohn, J. S., O'Connor, H. T., & George, J. (2012). Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology, 56*(4), 944–951. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.018

Penniston, K. L., & Tanumihardjo, S. A. (2006). The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *The American journal of clinical nutrition, 83*(2), 191–201. https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.191

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews, 98*(4), 2133–2223. https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017

Pfingstgraf, I. O., Taulescu, M., Pop, R. M., Orăsan, R., Vlase, L., Uifalean, A., Todea, D., Alexescu, T., Toma, C., & Pârvu, A. E. (2021). Protective Effects of Taraxacum officinale L. (Dandelion) Root Extract in Experimental Acute on Chronic Liver Failure. *Antioxidants (Basel, Switzerland), 10*(4), 504. https://doi.org/10.3390/antiox10040504

Pick, R., He, W., Chen, C. S., & Scheiermann, C. (2019). Time-of-day-dependent trafficking and function of leukocyte subsets. *Trends in Immunology, 40*(6), 524–537. https://doi.org/10.1016/j.it.2019.03.010

Pizzorno, J. (2014). Glutathione! *Integrative Medicine, 13*, 8–12. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4684116/

Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 38*(2), 485–521. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022

Polyak, S. J., Morishima, C., Lohmann, V., Pal, S., Lee, D. Y., Liu, Y., Graf, T. N., & Oberlies, N. H. (2010). Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107*(13), 5995–5999. https://doi.org/10.1073/pnas.0914009107

Poole, R., Kennedy, O. J., Roderick, P., Fallowfield, J. A., Hayes, P. C., & Parkes, J. (2017). Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ (Clinical research ed.), 359*, j5024. https://doi.org/10.1136/bmj.j5024

Popkin, B. M., D'Anci, K. E., & Rosenberg, I. H. (2010). Water, hydration, and health. *Nutrition reviews, 68*(8), 439–458. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00304.x

Porflitt-Rodríguez, M., Guzmán-Arriagada, V., Sandoval-Valderrama, R., Tam, C. S., Pavicic, F., Ehrenfeld, P., & Martínez-Huenchullán, S. (2022). Effects of aerobic exercise on fibroblast growth factor 21 in overweight and obesity. *A systematic review. Metabolism: clinical and experimental, 129*, 155137. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155137

Portincasa, P., Di Ciaula, A., Wang, H. H., Palasciano, G., van Erpecum, K. J., Moschetta, A., & Wang, D. Q. (2008). Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology (Baltimore, Md.), 47*(6), 2112–2126. https://doi.org/10.1002/hep.22204

Powell, E. E., Wong, V. W., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet (London, England), 397*(10290), 2212–2224. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3

Poynard, T., Cacoub, P., Ratziu, V., Myers, R. P., Dezailles, M. H., Mercadier, A., Ghillani, P., Charlotte, F., Piette, J. C., & Moussalli, J. (2002). Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis, 9*(4), 295–303. https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2002.00364.x

Rabinovich-Nikitin, I., Lieberman, B., Martino, T. A., & Kirshenbaum, L. A. (2019). Circadian-regulated cell death in cardiovascular diseases. *Circulation, 139*(7), 965–980. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036550

Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2017). Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of clinical and translational research, 3*(Suppl 1), 157–169. https://doi.org/10.18053/jctres.03.2017S1.002

Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2018). Acetaminophen hepatotoxicity: A disciplinary lineage of in vitro and in vivo studies. *Drug Metabolism and Disposition, 46*(11), 1629–1634. https://doi.org/10.1124/dmd.118.082727

Ren, L.-P., Chan, S. M. H., Zeng, X.-Y., Laybutt, D. R., Iseli, T. J., Sun, R.-Q., et al. (2012). Differing endoplasmic reticulum stress response to excess lipogenesis versus lipid oversupply in relation to hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS ONE, 7*(2), e30816. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030816

Richie, J. P., Jr, Nichenametla, S., Neidig, W., Calcagnotto, A., Haley, J. S., Schell, T. D., & Muscat, J. E. (2015). Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *European journal of nutrition, 54*(2), 251–263. https://doi.org/10.1007/s00394-014-0706-z

Richter, C. K., Skulas-Ray, A. C., Champagne, C. M., & Kris-Etherton, P. M. (2015). Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk?. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 6*(6), 712–728. https://doi.org/10.3945/an.115.009654

Ridlon, J. M., Kang, D. J., & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of lipid research, 47*(2), 241–259. https://doi.org/10.1194/jlr.R500013-JLR200

Ried, K. (2016). Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *The Journal of nutrition, 146*(2), 389S–396S. https://doi.org/10.3945/jn.114.202192

Rinaldi, R., De Nucci, S., Castellana, F., Di Chito, M., Giannuzzi, V., Shahini, E., Zupo, R., Lampignano, L., Piazzolla, G., Triggiani, V., Cozzolongo, R., Giannelli, G., & De Pergola, G. (2023). The effects of eight weeks' very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) on liver health in subjects affected by overweight and obesity. *Nutrients, 15*(4), 825. https://doi.org/10.3390/nu15040825

Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.), 77*(5), 1797–1835. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323

Rodríguez Pascual, N., Calderín Morales, M. P., & García de Casasola Sánchez, G. (2019). Hígado, bazo, vesícula y vía biliar. En Experto Universitario en Ecografía Clínica. Módulo 1: Ecografía de la cavidad abdominal y torácica. Editorial Médica Panamericana.

Roerecke, M., Nanau, R., Rehm, J., & Neuman, M. (2016). Ethnicity matters: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Non-Linear Relationship Between Alcohol Consumption and Prevalence and Incidence of Hepatic Steatosis. *EBioMedicine, 8*, 317–330. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.023

Roma, M. G., Toledo, F. D., Boaglio, A. C., Basiglio, C. L., Crocenzi, F. A., & Sánchez Pozzi, E. J. (2011). Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical science (London, England : 1979), 121*(12), 523–544. https://doi.org/10.1042/CS20110184

Romero-Gallo, J., Sozmen, E. G., Chytil, A., Russell, W. E., Whitehead, R., Parks, W. T., Holdren, M. S., Her, M. F., Gautam, S., Magnuson, M., et al. (2005). Inactivation of TGF-beta signaling in hepatocytes results in an increased proliferative response after partial hepatectomy. *Oncogene, 24*, 3028–3041. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208475

Rotroff, D. M., Dix, D. J., Houck, K. A., Knudsen, T. B., Martin, M. T., McLaurin, K. W., Reif, D. M., Crofton, K. M., Singh, A. V., Xia, M., Huang, R., & Judson, R. S. (2013). Using in vitro high throughput screening assays to identify potential endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives, 121*(1), 7–14. https://doi.org/10.1289/ehp.1205065

Rui, L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology, 4*(1), 177–197. https://doi.org/10.1002/cphy.c130024

Saksena, S., & Tandon, R. K. (1997). Ursodeoxycholic acid in the treatment of liver diseases. *Postgraduate medical journal, 73*(856), 75–80. https://doi.org/10.1136/pgmj.73.856.75

Saleh, S. A. K., Santos, H. O., Găman, M. A., Cerqueira, H. S., Zaher, E. A., Alromaih, W. R., Arafat, N. S., Adi, A. R., Adly, H. M., Alyoubi, R., Alyahyawi, N., & Kord-Varkaneh, H. (2024). Effects of intermittent fasting regimens on glycemic, hepatic, anthropometric, and clinical markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN, 59*, 70–80. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.11.009

Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metabolism, 27*(1), 22–41. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.002

Samuni, Y., Goldstein, S., Dean, O. M., & Berk, M. (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et biophysica acta, 1830*(8), 4117–4129. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.016

Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., Neuschwander-Tetri, B. A., Lavine, J. E., Tonascia, J., Unalp, A., Van Natta, M., Clark, J., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H., Robuck, P. R., & NASH CRN (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine, 362*(18), 1675–1685. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929

Schnabl, B., Damman, C. J., & Carr, R. M. (2025). Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease and the gut microbiome: Pathogenic insights and therapeutic innovations. *The Journal of Clinical Investigation, 135*(7), e186423. https://doi.org/10.1172/JCI186423

Schütz, K., Carle, R., & Schieber, A. (2006). Taraxacum--a review on its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of ethnopharmacology, 107*(3), 313–323. https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.021

Schwarz, J. M., Noworolski, S. M., Erkin-Cakmak, A., Korn, N. J., Wen, M. J., Tai, V. W., Jones, G. M., Palii, S. P., Velasco-Alin, M., Pan, K., Patterson, B. W., Gugliucci, A., Lustig, R. H., & Mulligan, K. (2017). Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity. *Gastroenterology, 153*(3), 743–752. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.043

Seitz, H. K., Bataller, R., Cortez-Pinto, H., Gao, B., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Mueller, S., Szabo, G., & Tsukamoto, H. (2018). Alcoholic liver disease. Nature reviews. *Disease primers, 4*(1), 16. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7

Seitz, H. K., Moreira, B., & Neuman, M. G. (2023). Pathogenesis of alcoholic fatty liver: A narrative review. *Life, 13*(8), 1662. https://doi.org/10.3390/life13081662

Sekhar, R. V., McKay, S. V., Patel, S. G., Guthikonda, A. P., Reddy, V. T., Balasubramanyam, A., & Jahoor, F. (2011). Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes care, 34*(1), 162–167. https://doi.org/10.2337/dc10-1006

Serviddio, G., Bellanti, F., & Vendemiale, G. (2013). Free radical biology for medicine: Learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine, 65*, 952–968. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.174

Sharma, V., Garg, S., & Aggarwal, S. (2013). Probiotics and liver disease. *The Permanente journal, 17*(4), 62–67. https://doi.org/10.7812/TPP/12-144

Shen, Y., Endale, M., Wang, W., Morris, A. R., Francey, L. J., Harold, R. L., Hammers, D. W., Huo, Z., Partch, C. L., Hogenesch, J. B., Wu, Z. H., & Liu, A. C. (2021). NF-κB modifies the mammalian circadian clock through interaction with the core clock protein BMAL1. *PLoS Genetics, 17*, e1009933. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009933

Sheth, S. G., Gordon, F. D., & Chopra, S. (1997). Nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of Internal Medicine, 126*(2), 137–145. https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00008

Sierra-Johnson, J., Undén, A. L., Linestrand, M., Rosell, M., Sjogren, P., Kolak, M., De Faire, U., Fisher, R. M., & Hellénius, M. L. (2008). Eating meals irregularly: A novel environmental risk factor for the metabolic syndrome. *Obesity, 16*(6), 1302–1307. https://doi.org/10.1038/oby.2008.203

Sievert, D. (2023, July 28). *The different types of hepatitis*. UCLA Medical School.

Slavin, J. L., & Lloyd, B. (2012). Health benefits of fruits and vegetables. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 3*(4), 506–516. https://doi.org/10.3945/an.112.002154

Slouha, E., Biput, S. J., Kuteyi, A. O., et al. (2023). Non-alcoholic fatty liver disease and gallstones: A systematic review. *Cureus, 15*(9), e45027. https://doi.org/10.7759/cureus.45027

Sobenin, I. A., Andrianova, I. V., Fomchenkov, I. V., et al. (2009). Time-released garlic powder tablets lower systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension Research, 32*, 433–437. https://doi.org/10.1038/hr.2009.36

Softic, S., Stanhope, K. L., Boucher, J., Divanovic, S., Lanaspa, M. A., Johnson, R. J., & Kahn, C. R. (2020). Fructose and hepatic insulin resistance. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 57*(5), 308–322. https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1711360

Speller, J. (2023). Storage functions of the liver. TeachMePhysiology.

Stanhope, K. L. (2012). Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome. *Annual review of medicine, 63*, 329–343. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042010-113026

Stine, J. G., DiJoseph, K., Pattison, Z., Harrington, A., Chinchilli, V. M., Schmitz, K. H., & Loomba, R. (2023). Exercise Training Is Associated With Treatment Response in Liver Fat Content by Magnetic Resonance Imaging Independent of Clinically Significant Body Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology, 118*(7), 1204–1213. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002098

Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS, 5*(6), 463–466. https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177

Stull, A. J., Cash, K. C., Johnson, W. D., Champagne, C. M., & Cefalu, W. T. (2010). Bioactives in blueberries improve insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men and women. *The Journal of nutrition, 140*(10), 1764–1768. https://doi.org/10.3945/jn.110.125336

Swain, M. G. (2006). Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. *Canadian Journal of Gastroenterology, 20*(3), 181–188. https://doi.org/10.1155/2006/624832

Tahara, Y., & Shibata, S. (2016). Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 13*(4), 217–226. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.8

Tang, H., Sebastian, B. M., Axhemi, A., Chen, X., Hillian, A. D., Jacobsen, D. W., & Nagy, L. E. (2012). Ethanol-induced oxidative stress via the CYP2E1 pathway disrupts adiponectin secretion from adipocytes. *Alcoholism, clinical and experimental research, 36*(2), 214–222. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01607.x

Tapper, E. B., & Parikh, N. D. (2023). Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA, 329*(18), 1589–1602. https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997

Targher, G., Corey, K. E., Byrne, C. D., & Roden, M. (2021). The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus—Mechanisms and treatments. Nature Reviews *Gastroenterology & Hepatology, 18*(9), 599–612. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y

Taskinen, M. R., Packard, C. J., & Borén, J. (2019). Dietary fructose and the metabolic syndrome. *Nutrients, 11*(9), 1987. https://doi.org/10.3390/nu11091987

Ter Horst, K. W., & Serlie, M. J. (2017). Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients, 9*(9), 981. https://doi.org/10.3390/nu9090981

Thorp, A., & Stine, J. G. (2020). Exercise as Medicine: The Impact of Exercise Training on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current hepatology reports, 19*(4), 402–411. https://doi.org/10.1007/s11901-020-00543-9

Thyfault, J. P., & Bergouignan, A. (2020). Exercise and metabolic health: Beyond skeletal muscle. *Diabetologia, 63*, 1464–1474. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05177-6

Tian, R., & Li, Y. (2025). Exploring the pathogenesis of MAFLD from an immunological perspective: From the perspective of the cGAS/STING/NF-κB signaling pathway. *Frontiers in Immunology, 16*, 1674018. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1674018

Tilg, H., Cani, P. D., & Mayer, E. A. (2016). Gut microbiome and liver diseases. *Gut, 65*(12), 2035–2044. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312729

Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. Nature reviews. *Immunology, 20*(1), 40–54. https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4

Tinsley, G. M., & La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews, 73*(10), 661–674. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041

Tonon, M., D'Ambrosio, R., Calvino, V., Tosetti, G., Barone, A., Incicco, S., Gambino, C., Gagliardi, R., Borghi, M., Zeni, N., Piano, S., Lampertico, P., & Angeli, P. (2024). A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis. *Journal of hepatology, 80*(4), 603–609. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.12.005

Traber, M. G., & Atkinson, J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free radical biology & medicine, 43*(1), 4–15. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024

Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England), 383*(9930), 1749–1761. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5

U.S. Department of Agriculture. (2026). *FoodData Central*. https://fdc.nal.usda.gov/

Vallianou, N. G., Kounatidis, D., Psallida, S., Vythoulkas-Biotis, N., Adamou, A., Zachariadou, T., Kargioti, S., Karampela, I., & Dalamaga, M. (2024). NAFLD/MASLD and the Gut-Liver Axis: From Pathogenesis to Treatment Options. *Metabolites, 14*(7), 366. https://doi.org/10.3390/metabo14070366

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology, 149*(2), 367–e15. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005

Virely, H. (2023). *Iron metabolism. TeachMePhysiology.* https://teachmephysiology.com/immune-system/haematology/iron-regulation

Vrentzos, E., Pavlidis, G., Korakas, E., Kountouri, A., Pliouta, L., Dimitriadis, G. D., & Lambadiari, V. (2025). *Nutraceutical Strategies for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Path to Liver Health. Nutrients, 17*(10), 1657. https://doi.org/10.3390/nu17101657

Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U., & Bäckhed, F. (2016). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism, 24*(1), 41–50. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005

Wang, R., & Xie, Z. (2022). Non-hepatotropic viral hepatitis and its causative pathogens: The ongoing need for monitoring in children with severe acute hepatitis of unknown etiology. *Pediatric investigation, 6*(3), 151–155. https://doi.org/10.1002/ped4.12340

Ward, J. B. J., Lajczak, N. K., Kelly, O. B., O'Dwyer, A. M., Giddam, A. K., Ní Gabhann, J., Franco, P., Tambuwala, M. M., Jefferies, C. A., Keely, S., Roda, A., & Keely, S. J. (2017). Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. American journal of physiology. *Gastrointestinal and liver physiology, 312*(6), G550–G558. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00256.2016

Werner, S., & Alzheimer, C. (2006). Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease. *Cytokine & growth factor reviews, 17*(3), 157–171. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.01.001

Westerhoff, M., Lamps, L. W., & Kakar, S. (2022). *Diagnostic pathology: Hepatobiliary and pancreas* (3rd ed.). Elsevier.

Wierzbicka-Rucińska, A., Konopka, E., Więckowski, S., Jańczyk, W., Świąder-Leśniak, A., Świderska, J., Trojanek, J., Kułaga, Z., Socha, P., & Bierła, J. (2025). Evaluation of Defensins as Markers of Gut Microbiota Disturbances in Children with Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Journal of clinical medicine, 14*(10), 3505. https://doi.org/10.3390/jcm14103505

Wiest, R., & Groszmann, R. J. (2002). The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology (Baltimore, Md.), 35*(2), 478–491. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31432

Wu, G., Fang, Y. Z., Yang, S., Lupton, J. R., Turner, N. D., & New Collective Author (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of nutrition, 134*(3), 489–492. https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489

Wu, X., Zhou, Q. H., & Xu, K. (2009). Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? *Acta pharmacologica Sinica, 30*(5), 501–512. https://doi.org/10.1038/aps.2009.50

Xu, A., Wang, Y., Keshaw, H., Xu, L. Y., Lam, K. S., & Cooper, G. J. (2003). The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *The Journal of clinical investigation, 112*(1), 91–100. https://doi.org/10.1172/JCI17797

Xu, C., Li, C. Y., & Kong, A. N. (2005). Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Archives of pharmacal research, 28*(3), 249–268. https://doi.org/10.1007/BF02977789

Yamashita, H., Fujisawa, K., Ito, E., Idei, S., Kawaguchi, N., Kimoto, M., Hiemori, M., & Tsuji, H. (2007). Improvement of obesity and glucose tolerance by acetate in Type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 71*(5), 1236–1243. https://doi.org/10.1271/bbb.60668

Younossi, Z. M., Golabi, P., de Avila, L., Paik, J. M., Srishord, M., Fukui, N., Qiu, Y., Burns, L., Afendy, A., & Nader, F. (2019a). The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology, 71*(4), 793–801. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021

Younossi, Z. M., Golabi, P., Price, J. K., Owrangi, S., Gundu-Rao, N., Satchi, R., & Paik, J. M. (2024). The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 22*(10), 1999–2010.e8. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.006

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2019b). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology, 64*(1), 73–84. https://doi.org/10.1002/hep.28431

Yuan, J., Chen, C., Cui, J., Lu, J., Yan, C., Wei, X., et al. (2019). Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing Klebsiella pneumoniae. *Cell Metabolism, 30*(4), 675–688. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.018

Zeisel, S. H., & da Costa, K. A. (2009). Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition reviews, 67*(11), 615–623. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x

Zhang, D. D. (2006). Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug metabolism reviews, 38*(4), 769–789. https://doi.org/10.1080/03602530600971974

Zhang, Z., Kong, A. P.-S., Wong, V. W.-S., & Hui, H. X. (2025). Intermittent fasting and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: The potential role of the gut-liver axis. *Cell & Bioscience, 15*, Article 64. https://doi.org/10.1186/s13578-025-01406-w

Zhao, M., Zhao, H., Deng, J., Guo, L., & Wu, B. (2019). Role of the CLOCK protein in liver detoxification. *British journal of pharmacology, 176*(24), 4639–4652. https://doi.org/10.1111/bph.14828

Zhou, H., & Hylemon, P. B. (2014). Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids, 86*, 62–68. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.016

Zhu, C., Fuchs, C. D., Halilbasic, E., & Trauner, M. (2016). Bile acids in regulation of inflammation and immunity: Friend or foe? *Clinical and Experimental Rheumatology, 34*(4 Suppl. 98), 25–31. https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10878

AUTORES



Yuliana Yessy Gomez Rutti

Licenciada en Bromatología y Nutrición. Magíster Scientiae en Nutrición Pública, con Segunda Especialidad en Estadística Aplicada para la Investigación. Doctora en Educación y Doctoranda en Nutrición, lo que le permite integrar enfoques pedagógicos, metodológicos y científicos en el ámbito de la salud. Docente en la Facultad de Agropecuaria y Nutrición, Programa de Nutrición Humana, de la Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle (Lurigancho-Chosica, Perú). Su trayectoria combina investigación en nutrición pública, análisis estadístico aplicado y formación de profesionales en ciencias de la salud, con participación en actividades académicas y científicas.

E-mail: ygomez@une.edu.pe

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7113-8483

Filiación: Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle. Perú.



Janet Del Rocío Gordillo Cortaza

Doctora en Medicina y Cirugía y en Ciencias de la Salud, con Máster Internacional e Interuniversitario en Nutrición y Dietética Aplicada. Especialista en Nutrición Hospitalaria, Estadística Aplicada a la Investigación y Diseño Curricular por Competencias. Reconocida investigadora y autora de múltiples artículos científicos publicados en revistas indexadas, con contribuciones en áreas de nutrición clínica, educación en salud y gestión de cuidados hospitalarios. Actualmente se desempeña como docente en la Facultad de Medicina de la Universidad de Guayaquil, Ecuador, liderando proyectos académicos y de investigación que integran la ciencia con la práctica clínica.

E-mail: janeth.gordilloc@ug.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8334-3321

Filiación: Universidad de Guayaquil. Ecuador.



Miguel Angel Inocente Camones

Es Químico Farmacéutico, con Doctorado en Farmacia y Bioquímica y Magíster en Productos Naturales y Biocomercio por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Actualmente ejerce como Director del Instituto de Investigación KYAM, Secretario General de la Asociación Mada Briut Institute y se desempeña como docente e investigador de pregrado y posgrado, desarrollando cátedras afines a la ciencia bioquímica, ciencias nutricionales y ciencias del deporte. Es especialista en investigación farmacológica preclínica y clínica, así como en el diseño y ejecución de proyectos de desarrollo e innovación tecnológica, ostentando la autoría de múltiples registros de propiedad intelectual como patentes de invención y modelos de utilidad vinculados a la biotecnología en salud y ciencias farmacéuticas. Su trayectoria académica comprende una profusa producción científica indexada enfocada en el desarrollo de nutracéuticos, la mitigación del estrés oxidativo y la farmacoterapia traslacional.

E-mail: 42789461@une.edu.pe

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0397-4356

Filiación: Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle. Perú.



Mónica Melina Muñoz Morales

Licenciada en Nutrición y Dietética con 10 años de experiencia en área de salud y educación comunitaria. Representante médico con 9 años de trayectoria en un prestigioso laboratorio farmacéutico Lab. Saval y Chef profesional en cocina internacional con amplia experticia en cocina funcional y keto promoviendo la salud con enfoque integral en deporte y mejorar estilos de vida saludables.

E-mail: nutriestetican@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0009-0007-3581-2788

Filiación: Univerdad Catolica Santiago de Guayaquil. Ecuador.



Dayanna Estefanía Moreno Naranjo

Estudiante de Nutrición y Dietética de la Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL) e investigadora junior. Actualmente realiza su internado de Nutrición en el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, donde mejora sus conocimientos y fortalece su formación en el área de nutrición. Cuenta con un diplomado de Auditor Interno en Seguridad Alimentaria y otro en Buenas Prácticas de Manufactura de Los Alimentos. Su trayectoria en el ámbito académico en nutrición integra prácticas en el área clínica, comunitaria y legislación alimentaria.

E-mail: dayannamoreno10b@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0009-0006-1386-8230

Filiación: Escuela Superior Politécnica del Litoral. Ecuador.



Jenifer Estefanía Sánchez Segura

Estudiante de Nutrición y Dietética de la Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL) e investigadora junior. Actualmente realiza su internado de Nutrición en el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, donde fortalece su formación y experiencia en el área de nutrición. Durante su etapa de pasantías adquirió experiencia en dos servicios de alimentación, participando en el área de producción y en la supervisión, planificación y elaboración de menús. Su trayectoria académica y práctica integra la nutrición, la investigación y la gestión de servicios de alimentación.

E-mail: jenesanc@espol.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4436-1926

Filiación: Escuela Superior Politécnica del Litoral. Ecuador.



Efigenia Monserrate Gonzabay Bravo

Es una académica, Doctora en Odontología y docente investigadora ecuatoriana vinculada a la Universidad de Guayaquil. Cuenta con una sólida trayectoria en el ámbito de la salud bucal y la educación superior en Ecuador. Sus principales roles y áreas de desempeño incluyen Formación y Especialidad: Es Doctora en Odontología, posee un Diploma Superior en Preparación de Multirradiculares y una Maestría en Docencia Universitaria e Investigación Educativa. Es una activa investigadora que publica de forma constante en revistas científicas indexadas. Aunque su enfoque principal ha sido la odontología y la salud pública, ta mbién publica revisiones sistemáticas sobre pedagogía innovadora mediada por Inteligencia Artificial (IA) y bienestar universitario.

E-mail: efigenia.gonzabayb@ug.edu.ec

ORCID: http://Orcid.org/0000-0001-5753-7747

Filiación: Universidad de Guayaquil. Ecuador.



Walter Adalberto González García

Licenciado en Dietética y Nutrición. Magíster en Nutrición Clínica y Doctor en Nutrición y Dietética, con formación complementaria en Educación Superior Modular basada en Créditos Acumulables y Transferibles. Investigador independiente con experiencia en el desarrollo de proyectos académicos y científicos en el área de nutrición clínica y salud pública. Su trayectoria profesional se orienta al análisis nutricional aplicado, la investigación en ciencias de la alimentación y la contribución a la producción académica en contextos clínicos y comunitarios.

E-mail: walteradal@yahoo.es

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5907-8473

Filiación: Investigador privado. Ecuador.



Lizbeth Samira Sánchez Bazurto

Licenciada en Nutrición y Dietética e investigador junior, actualmente cursando una Maestría en Enfermedades Metabólicas, Obesidad y Diabetes. Cuenta con certificación en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y experiencia en el área de servicios de alimentación hospitalaria. Su formación académica y experiencia profesional le han permitido fortalecer sus conocimientos en nutrición y en los procesos relacionados con la alimentación hospitalaria, con especial interés en el campo de las enfermedades metabólicas, obesidad y diabetes.

E-mail:lisanchezba@uide.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0009-0006-3268-4576

Filiación: Universidad Internacional del Ecuador. Ecuador.



Andrea Prado Matamoros

Licenciada en Nutrición, Dietética y Estética y Magíster en Nutrición Clínica. Docente de la Carrera de Nutrición y Dietética de la Universidad Técnica de Babahoyo, Facultad de Ciencias de la Salud, con experiencia en docencia universitaria, nutrición clínica y actividades de vinculación con la sociedad. Su labor académica se orienta a la formación de profesionales en el área de nutrición y dietética, así como al desarrollo de actividades académicas, investigativas y comunitarias relacionadas con la promoción de la salud y la nutrición.

E-mail: aprado@utb.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5321-6580

Filiación: Universidad Técnica de Babahoyo. Ecuador.



Yanina Teresa Ochoa Montoya

Magíster en Nutrición y Dietética con mención en Nutrición Comunitaria y Licenciada en Dietética y Nutrición. Docente de la Carrera de Nutrición y Dietética en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, con amplia experiencia en docencia universitaria, nutrición comunitaria e investigación en salud pública. Ha colaborado como autora y coautora en diversas publicaciones científicas y libros relacionados con nutrición comunitaria sobre hábitos alimentarios, estilos de vida, composición corporal y nutrición materno-infantil. Su trabajo académico e investigativo promueve la salud y la prevención desde un enfoque nutricional integral.

E-mail: yanina.ochoa@cu.ucsg.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7920-875X

Filiación: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador.



Nayelly Carolina Bohórquez Morante

Licenciada en Nutrición y Dietética. Magíster en Nutrición y Dietética con mención en Nutrición Comunitaria. Desarrolla su actividad profesional en la consulta clínica privada e independiente, enfocada en mejorar la salud colectiva e individual mediante la educación nutricional y planes adaptados a las necesidades del paciente

E-mail: bohorqueznayelly@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2395-4497

Filiación: Investigadora Privada. Ecuador.



Cesar Daniel Gaibor Tenemaza

Licenciado en Nutrición y Dietética con una Maestría en Educación con mención en Docencia e Investigación en Educación Superior e Investigador junior. Actualmente se desempeña como docente de Biología en la Unidad Educativa Fiscal Alfredo Portaluppi Velásquez y es Maestrante de la Maestría en Nutrición y Dietética con mención en Nutrición Clínica. Cuenta con formación en Nutrición Pediátrica y experiencia en los ámbitos de la educación, nutrición e investigación. Ha colaborado como coautor en diversas publicaciones científicas relacionadas con la docencia y la nutrición. Su trayectoria académica y profesional integra la educación, la nutrición clínica y la investigación, con un enfoque orientado a la promoción de la salud y la generación de conocimiento científico.

E-mail: cesard.gaibor@docentes.educacion.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0009-0008-5020-9917

Filiación: Unidad Educativa Fiscal Alfredo Portaluppi Velásquez. Ecuador.



Danny Ronald Estrada Rodríguez

Licenciado en Nutrición, Dietética y Estética, con una sólida formación académica de posgrado que incluye una Maestría en Gestión de los Servicios de Salud, una Maestría en Nutrición y Dietética con mención en Nutrición Comunitaria y una Maestría en Nutrición y Dietética con mención en Nutrición Clínica. Es Doctor en Educación y cuenta con diplomados en Soporte Nutricional Avanzado, así como en Nutrición Avanzada con enfoque en Microbioma, Genómica y Seguridad Alimentaria. Se desempeña como docente en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Babahoyo, en la provincia de Los Ríos, Ecuador. Su trayectoria profesional y académica integra la gestión de los servicios de salud, la nutrición basada en evidencia científica, la innovación en investigación y la formación de profesionales de educación superior. Cuenta con experiencia en investigación aplicada y desarrollo curricular, orientada al fortalecimiento de la calidad educativa y la generación de conocimiento en el ámbito de las ciencias de la salud.

E-mail: destradar@utb.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1214-2543

Filiación: Universidad Técnica de Babahoyo. Ecuador.



Lilia Azucena Toral Morante

Médico con Maestría en Educación Superior Universitaria, Doctorante en Ciencias de la Salud, con experiencia en Educación Superior Universitaria. Actualmente docente en el Instituto Superior Tecnológico Bolivariano ITB. Médico de la Empresa de Diálisis DAVITA _ ECUADOR Unidad renal Centenario Sur Pasal. Su trayectoria comprende la Investigación Científica, revisión de publicaciones académicas y participación como expositor en eventos nacionales relacionados con las ciencias de la Educación y la salud .

E-mail: liliatoral_3@hotmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5115-1122

Filiación: Instituto Superior Tecnológico Bolivariano ITB y Empresa de Diálisis DAVITA ECUADOR. Ecuador.



John Eder Collachagua Echevarría

Químico Farmacéutico y Magíster en Aseguramiento de la Calidad, con experiencia en el sector farmacéutico, laboratorios de control y desarrollo analítico, sistemas de gestión de la calidad y validación de métodos analíticos. Actualmente desarrolla actividades profesionales en el Instituto Nacional de Salud, en el Centro Nacional de Alimentación, Nutrición y Vida Saludable, vinculadas con la evaluación analítica de alimentos, seguimiento y metodológico analíticas. Docente de la carrera de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Científica del Sur, en las cátedras de Bioquímica y Química Analítica Instrumental. Su trayectoria comprende investigación científica, revisión de publicaciones académicas y participación como expositor en eventos nacionales relacionados con las ciencias farmacéuticas, toxicología, calidad y salud. Su meta está orientando al desarrollo profesional hacia la investigación aplicada y la generación de evidencia en salud.

E-mail: jcollachagua@cientifica.edu.pe

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8265-8073

Filiación: Universidad Científica del Sur. Perú.



✨ Conocimiento que transforma sociedades
✨ Tú inspírate, nosotros publicamos

El hígado constituye uno de los principales centros de integración metabólica del organismo y participa activamente en el mantenimiento de la homeostasis mediante procesos relacionados con el metabolismo energético, la síntesis y almacenamiento de moléculas, la producción de bilis, la biotransformación de sustancias, la respuesta inmunitaria y la comunicación con otros órganos y tejidos. Esta obra ofrece una visión integral de la salud hepática, articulando fundamentos anatómicos, fisiológicos, metabólicos y clínicos con los principales mecanismos implicados en el desarrollo y progresión de las enfermedades hepatobiliares. Se analizan la regulación de los ácidos biliares y el eje intestino-hígado, la capacidad regenerativa, la enfermedad hepática esteatósica, el daño asociado al alcohol, las hepatitis virales, la cirrosis y sus complicaciones. Asimismo, se examina la influencia de azúcares refinados, grasas procesadas, medicamentos, tóxicos cotidianos y exposiciones ambientales sobre la función hepatocelular. La obra incorpora además perspectivas contemporáneas relacionadas con microbiota intestinal, ritmos circadianos, crononutrición, alimentación restringida en el tiempo, ejercicio físico, biomarcadores emergentes y métodos no invasivos de monitorización. Se concede especial importancia a la diferenciación entre evidencia científica y afirmaciones populares sobre desintoxicación, suplementos y estrategias nutricionales. Desde una perspectiva integradora, se relacionan mecanismos fisiopatológicos, factores modificables, prevención, evaluación del riesgo y toma de decisiones clínicas. La obra propone comprender el hígado no como un órgano aislado, sino como componente dinámico de una red sistémica cuya estabilidad resulta esencial para conservar el equilibrio metabólico y la salud humana.

SOPHIA EDITIONS

ISBN: 978-1-968794-62-0

9 781968 794620 >