

¿Qué hay detrás de la enfermedad del hígado?

Tus microbios y genes podrían tener la respuesta

Carolina Díaz-Canul

Juan Armendáriz-Borunda

Ana Sandoval-Rodríguez

■ Sabías que nuestro hígado es un órgano vital para mantenernos saludables, ya que desempeña numerosas funciones esenciales en nuestro cuerpo? Aunque su correcto funcionamiento no depende solo de él mismo, sino que puede verse afectado por factores externos, como el tener un consumo alto de azúcares y grasas, consumir en exceso bebidas alcohólicas y algo muy interesante, por los microorganismo que habitan en nuestros intestinos (nuestra microbiota intestinal) y los cambios en la actividad de nuestros genes debido al entorno (llamado epigenética), que pueden influir en el desarrollo de enfermedades hepáticas como la esteatosis, también conocida como hígado graso [1,2].

MetALD: una enfermedad en la encrucijada

Entre las enfermedades que pueden afectar al hígado, hay una condición llamada enfermedad hepática asociada al metabolismo y alcohol (MetALD, por sus siglas en inglés), y afecta a personas que presentan factores de riesgo cardiometabólicos, como tener un índice de masa corporal elevado ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), una circunferencia de cintura superior a lo normal (más de 94 cm en hombres y más de 80 cm en mujeres), altos niveles de glucosa en ayunas, hipertensión arterial, diabetes y/o problemas con los lípidos en la sangre (dislipidemias) [3].

Además, el riesgo se incrementa si se consume alcohol por encima de ciertos límites: más de 140 gramos por semana para mujeres y más de 210 gramos por semana por hombres

(equivalente a aproximadamente 10 y 14 bebidas estándar por semana, respectivamente). Para entender la cantidad consumida de alcohol, se utiliza una medida conocida como bebida estándar, que contiene 14 g de alcohol puro. Por ejemplo, una bebida estándar de cerveza generalmente equivale a una lata de 350 ml con un contenido de alcohol del 5%, 150 ml de vino de mesa o 45 ml de licores destilados como tequila, ron, vodka o whisky [3,4].

Uno de los principales signos de MetALD es la acumulación de grasa en las células del hígado (hepatocitos), superando el 5% de su composición total. Esta acumulación de grasa, junto con los factores de riesgo mencionados anteriormente, puede causar daños en el hígado. Estos daños pueden variar desde la esteatosis simple (que es la acumulación de grasa que puede ser irreversible) hasta problemas más graves como la fibrosis hepática, donde el tejido hepático se vuelve cicatricial y pierde su función normal. Si la condición sigue avanzando, puede llegar a la cirrosis, una cicatrización severa que impide que el hígado funcione correctamente, e incluso puede provocar cáncer de hígado [2].

Pero, ¿qué es la microbiota intestinal y cómo se relaciona con el hígado?

La microbiota intestinal es una comunidad compleja compuesta por más de 100 billones de microorganismos (moo's), principalmente bacterias, que viven en nuestros intestinos. Estas bacterias son esenciales para nuestra salud, ya que coexisten de manera armoniosa con nosotros y producen compuestos beneficiosos, como los postbióticos, que tienen un papel importante en fortalecer nuestro sistema inmunológico, prevenir enfermedades y mejorar la digestión y absorción de nutrientes. Gracias a estos beneficios, la microbiota no solo ayuda a mantener nuestro intestino saludable sino que también tiene un impacto positivo en todo el cuerpo, incluyendo el hígado [1].

Pero hay algo más: el eje intestino-hígado. El intestino y el hígado están estrechamente conectados y trabajan juntos de muchas maneras. Una de las conexiones más importantes es que la sangre de los intestinos va directamente al hígado a través de la vena porta, llevando alrededor del 75% del flujo sanguíneo al hígado. El hígado, por su parte, ayuda al intestino enviando bilis, un líquido amarillo-verdoso que ayuda a descomponer las grasas de los alimentos, directamente al intestino delgado para ayudar a la digestión [1].

Además, una parte crucial de esta conexión es la barrera intestinal. Imagina esta barrera como una frontera que tiene una capa de moco protectora, células especializadas y un sistema inmunológico local. Esta barrera es esencial para absorber bien los nutrientes y mantener a los microorganismos dentro del intestino, evitando que entren en el torrente sanguíneo y se diseminen por el cuerpo. La microbiota y sus productos son importantes porque ayudan a mantener esta barrera en buen estado, lo que también beneficia al hígado.

Entonces, ¿cómo la microbiota intestinal afecta al hígado?

Cuando esta comunidad de microorganismos en nuestros intestinos se desequilibra, lo que se llama disbiosis, el riesgo para el hígado aumenta. Este desequilibrio puede ocurrir por una mala dieta o por un consumo excesivo y/o crónico de alcohol; puede dañar la barrera intestinal, permitiendo que microorganismos y sus toxinas entren en el torrente sanguíneo, causando inflamación y daño [1].

La disbiosis se da por cambios en la composición, la función y la diversidad microbiana, lo que impacta negativamente nuestra salud. Cuando consumimos alcohol, las bacterias intestinales y las células de la barrera intestinal producen metabolitos tóxicos, como el acetaldehído, que pueden alterar el equilibrio de la microbiota, causando disbiosis. Esta disbiosis afecta la ba-

rrera intestinal al dañar las uniones entre las células, lo que facilita que las bacterias se muevan desde el intestino hacia el torrente sanguíneo y otras partes del cuerpo, un fenómeno conocido como translocación bacteriana [5].

Cuando las bacterias del intestino se desplazan a otras partes del cuerpo, desencadenan respuestas inflamatorias en todo el organismo, afectando especialmente al hígado. La inflamación en el hígado se agrava debido a un fenómeno llamado estrés oxidativo, que ocurre cuando el metabolismo del alcohol produce sustancias dañinas llamadas radicales libres. Estos radicales libres pueden dañar las células del hígado y otros tejidos. Además, una dieta alta en grasas y/o azúcares puede provocar resistencia a la insulina y aumentar los niveles de colesterol “malo” (lipoproteínas de baja densidad, LDL), lo que contribuye a la acumulación de grasa en el hígado y a la progresión de enfermedades hepáticas [5].

En la disbiosis, los filos bacterianos también juegan un papel importante. Normalmente la microbiota intestinal tiene un equilibrio entre bacterias antiinflamatorias, como las del filo Firmicutes, y las bacterias proinflamatorias, como las del filo Bacteroidetes. Sin embargo, en condiciones de disbiosis, este desequilibrio se altera, y las bacterias proinflamatorias pueden aumentar, lo que contribuye aún más a la inflamación el daño hepático [5]. Este desequilibrio no solo afecta a las bacterias intestinales, sino que también influye en la epigenética del hígado.

¿Cómo nuestro ambiente afecta a la salud de nuestro hígado?

Primero, es esencial entender que nuestro cuerpo funciona gracias a un detallado manual de instrucciones llamado ADN o ácido desoxirribonucleico. Este manual está compuesto por miles de genes, que son como capítulos individuales, cada uno con instrucciones precisas sobre cómo fabricar las proteínas y moléculas necesarias para que todo en nuestro cuerpo funcione correctamente. Por ejemplo, hay genes que tienen

las instrucciones para que nuestros músculos se contraigan, para que nuestras células produzcan energía y hasta para que nuestro corazón lata de manera regular [2].

Por otra parte, la epigenética actúa como un sistema de candados y llaves en estos genes. Imagina que cada gen tiene un candado que puede abrirse o cerrarse según las señales que recibe del entorno, como nuestra dieta o la exposición a toxinas. Estos candados no cambian las instrucciones del manual (el ADN), pero sí controlan si las instrucciones se pueden leer o no [2].

Por ejemplo, la metilación del ADN, que implica la adición de grupos metilo (-CH₃) a la cadena de DNA, es como pegar etiquetas que silencian ciertas instrucciones. Esto ocurre bajo la influencia de enzimas especializadas llamadas ADN metiltransferasas, cuya actividad se ve alterada por el consumo de alcohol, y afectando genes críticos como *PPAR-α* (receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa), *TGFβ* (factor de crecimiento transformante beta) y colágena 1A1 (*Col1A1*), involucrados en el metabolismo de lípidos y la fibrosis, promoviendo el avance de la enfermedad [2].

Mientras que las modificaciones en las histonas, proteínas que ajustan cómo se empaqueta y organiza el ADN, también son susceptibles a modificaciones como la metilación o ace-

tilación. Por ejemplo, el alcohol puede silenciar moléculas inflamatorias clave, como el factor de necrosis tumoral- α (*TNF- α*), mediante la metilación de ciertas histonas [2].

Además, los microRNAs son como pequeñas llaves que pueden bloquear mensajes específicos para que no se ejecuten. El alcohol altera estos mensajes, aumentando la expresión de microRNAs como el miR-155, por ejemplo, que está vinculado a la inflamación hepática al regular genes como *TNF- α* . Al igual que el miR-122, miR-34a, miR-21 y miR-34b, cuya desregulación contribuye al desarrollo de la esteatosis hepática y el estrés oxidativo [2].

Estos candados y llaves epigenéticos son cruciales porque permiten que nuestro cuerpo responda y se adapte a los cambios ambientales sin alterar el manual de instrucciones fundamental. Sin embargo, si estos candados se abren o cierran de manera incorrecta debido a factores como una mala alimentación o el consumo excesivo de alcohol, pueden llevar a problemas de salud, como las enfermedades hepáticas (figura 1) [2].

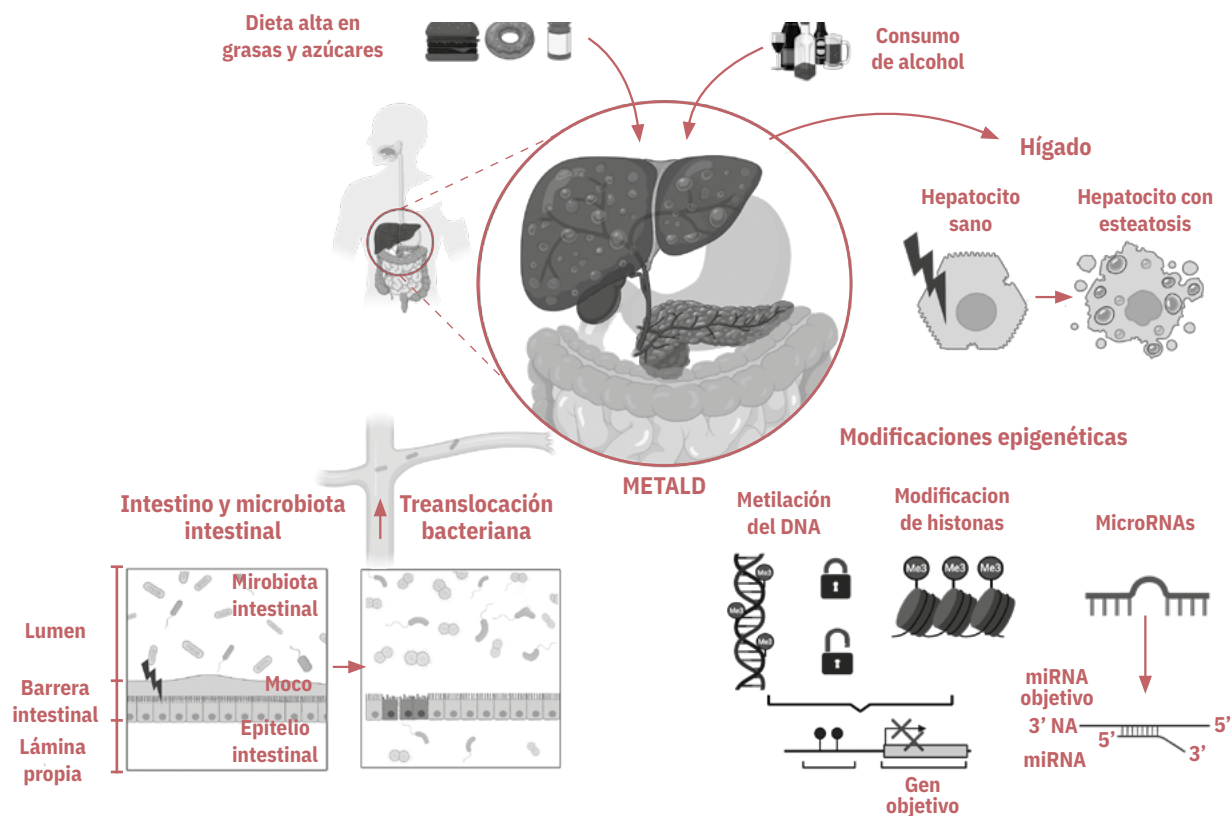


Figura 1. MetALD y los mecanismos implicados en su patología.

Importancia de seguir investigando y desarrollando terapias basadas en estos conceptos

El entendimiento del consumo de alcohol, las alteraciones metabólicas y la epigenética es crucial para abordar enfermedades como MetALD, ya que estos factores son clave para el daño en órganos como el hígado y el intestino. Actualmente, la abstinencia del alcohol y los cambios en el estilo de vida, como una dieta saludable y el aumento de la actividad física, son los tratamientos más efectivos, aunque la baja adherencia a estas estrategias es un desafío significativo. Por ello, es esencial seguir investigando cómo el alcohol y otros factores ambientales influyen en la microbiota intestinal y los mecanismos epigenéticos para abrir nuevas vías de tratamiento y prevención, resaltando la importancia de un enfoque integral que combine la modificación de hábitos de vida con la intervención farmacológica para mejorar la salud hepática.

Referencias

1. Hsu CL, Schnabl B. The gut–liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21:11.
2. Kim HG, Cho JH, Kim J, Kim SJ. The Role of Epigenetic Changes in the Progression of Alcoholic Steatohepatitis. *Front Physiol*. 2021 jul;12.
3. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, *et al*. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*. 2023;79.
4. NIAA. Rethinking Drinking SM Alcohol and Your Health.
5. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 mar;11.



Carolina Díaz-Canul Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Juan Armendáriz-Borunda Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Ana Sandoval-Rodríguez Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: anasol44@hotmail.com