



# Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

## 1. Fisiología hepática y biliar

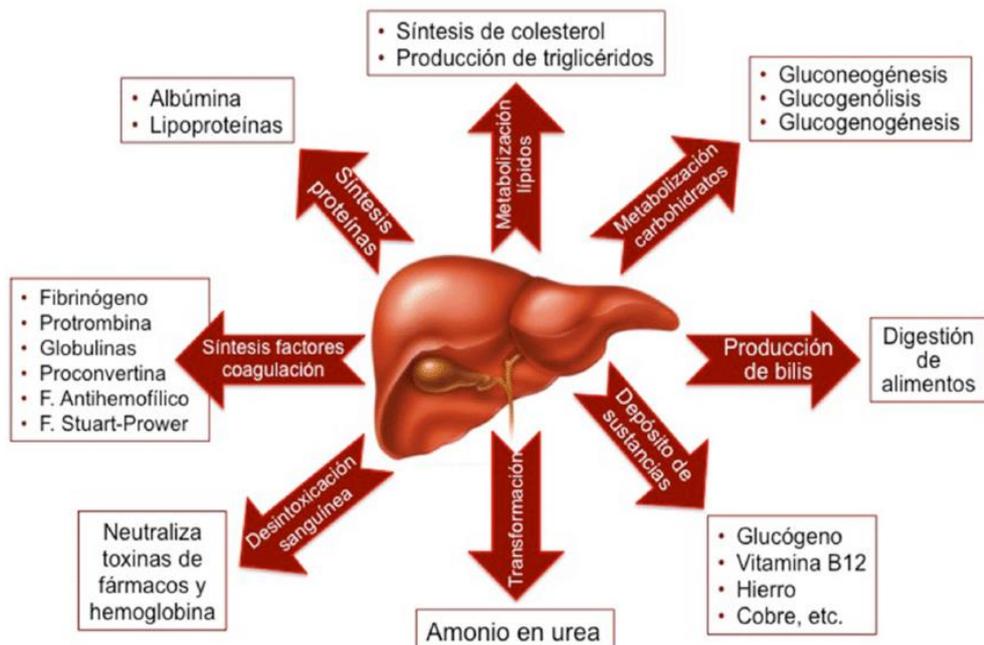
# Contenido

Introducción.....	3
Anatomía .....	4
Vascularización.....	5
Inervación y drenaje linfático .....	6
Histología .....	7
Fisiología hepática.....	11
Funciones vasculares.....	11
Función metabólica del hígado .....	11
Función secretora y excretora .....	15
Otras .....	15
Bibliografía.....	16

# Introducción

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo.

Fisiológicamente, tiene un papel vital para el organismo, presentado múltiples funciones (metabólica, digestiva, hemostática, inmunológica, detoxificante y de reservorio).



[https://www.researchgate.net/figure/Esquema-de-la-fisiologia-del-higado\\_fig1\\_323020698](https://www.researchgate.net/figure/Esquema-de-la-fisiologia-del-higado_fig1_323020698)

# Anatomía

El hígado es la mayor víscera del organismo, pesa alrededor de 1.500 gr. Está muy irrigado, siendo el 30% de su peso debido a la sangre que contiene. Está situado en la parte superior derecha del abdomen, debajo del diafragma, protegido por las costillas y en contacto con riñón derecho.

Está rodeado de tejido conjuntivo (Cápsula de Glisson) y parcialmente cubierto por peritoneo. Se mantiene en su posición por la vena cava inferior, el ligamento redondo y los repliegues peritoneales<sup>1</sup>.

Funcionalmente existen dos lóbulos, derecho e izquierdo, separados por un plano que pasa por la fosa de la vesícula biliar y la vena cava inferior. Son independientes respecto a su vascularización portal, arterial y drenaje biliar. Se distinguen dos lóbulos principales (derecho e izquierdo) y dos accesorios (cuadrado y caudado).

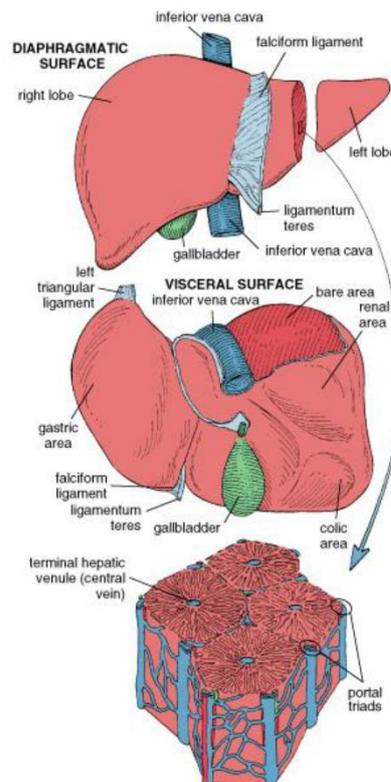


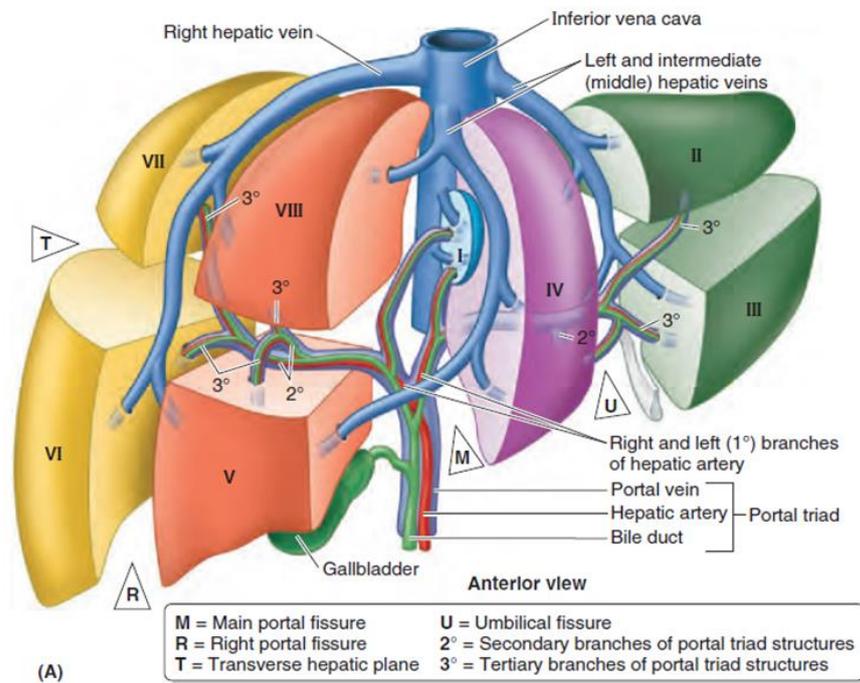
Figure 17.1. Anatomical structure of the liver.

Copyright © 2003 Lippincott Williams and Wilkins

## Vascularización

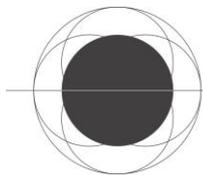
La irrigación hepática depende de dos sistemas:

a) Vena porta: 75% del aporte sanguíneo, proveniente de la sangre de estómago, intestino, páncreas y bazo. Formada por la unión de las venas mesentérica superior y esplénica en la cara posterior de la cabeza del páncreas. No tiene válvulas.

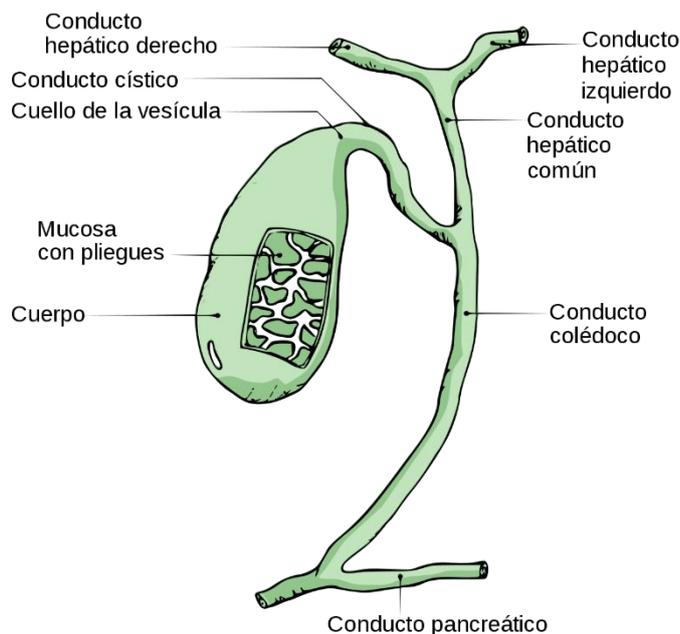


b) Arteria hepática: 25% del aporte sanguíneo. Rama de la hepática común, del tronco celíaco

Tanto la arteria hepática como la vena porta se dividen en ramas para los lóbulos derecho e izquierdo. Los lados derecho e izquierdo son independientes respecto al aporte sanguíneo y al drenaje biliar.



La irrigación de la bilis del hígado a la vesícula biliar se lleva a cabo por:



a) Vía biliar principal:

- Conductos hepáticos derecho e izquierdo, hepático común y colédoco.
- Los canalículos biliares drenan la bilis ductal y canalicular en los colangiolos periportales (conductos de Hering) que se unen a la salida del hígado para formar el conducto hepático común, al que se une el conducto cístico para formar el colédoco.

b) Vía biliar accesoria:

Vesícula biliar (es un saco muscular (bolsa de Hartman) adosado a la cara inferior del hígado. Irrigada por la arteria cística, rama de la hepática derecha) y conducto clásico (el cístico) con varios pliegues mucosos (válvula de Heister).

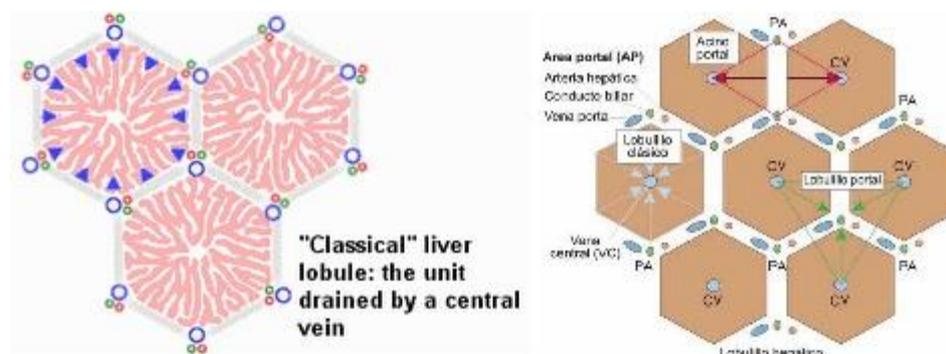
## Inervación y drenaje linfático

Los vasos linfáticos del hígado pueden realizar un drenaje linfático superficial y uno profundo, que desembocan en la vena cava inferior o en los ganglios linfáticos que siguen el recorrido inverso de la arteria hepática.

La inervación se realiza por ramas hepáticas que derivan del nervio vago, que se encargan de la inervación parasimpática y fibras simpáticas procedentes del plexo celíaco.

## Histología

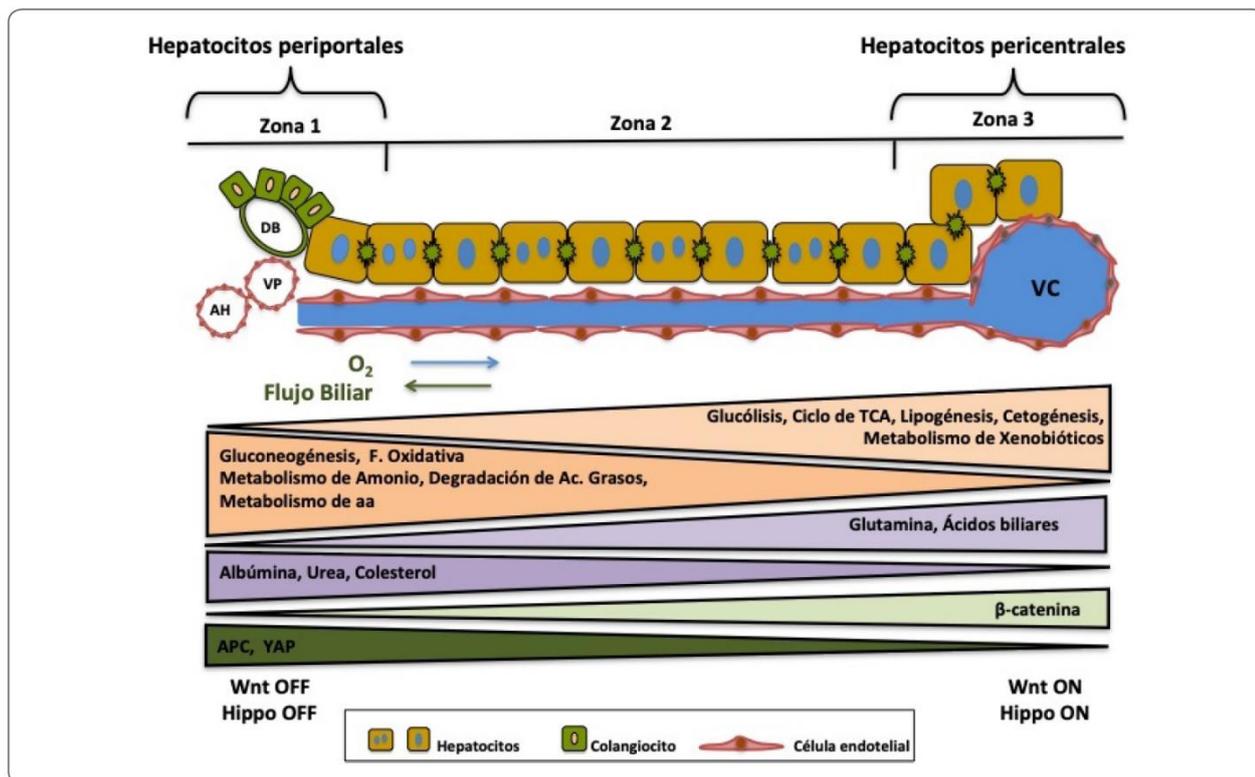
1.- **Lobulillo hepático:** Es la unidad microscópica básica del hígado. En una sección transversal aparece como un hexágono, con las tríadas portales (ramas de la arteria hepática, vena porta y conductos biliares) en los ángulos y la vena centrolobulillar en el centro. Trabéculas de hepatocitos irradian desde la vena central hacia la periferia. Están separadas por los sinusoides hepáticos. El acino es la unidad estructural y funcional del hígado, está centrado por un espacio porta, con las venas centrolobulillares en la periferia.



Cada acino está dividido en tres zonas, donde coexisten diferentes microambientes que generan una "zonación metabólica", que se establece en parte por el tránsito diferencial de nutrientes y niveles de oxígeno:

- Zona I o periportal: próxima a las venas axiales, donde convergen el conducto biliar, la vena porta y la arteria hepática. Sus hepatocitos tienen más mitocondrias y tienen un metabolismo gluconeogénico y participan en la biosíntesis del colesterol.
- Zona II o media: se localiza entre la región periportal y la región pericentral.

- Zona III o pericentral: la más periférica, adyacente a la vena central. Sus hepatocitos tienen un metabolismo glucolítico y llevan a cabo la biosíntesis de los ácidos biliares y de la glutamina. Es la zona más susceptible a la anoxia.

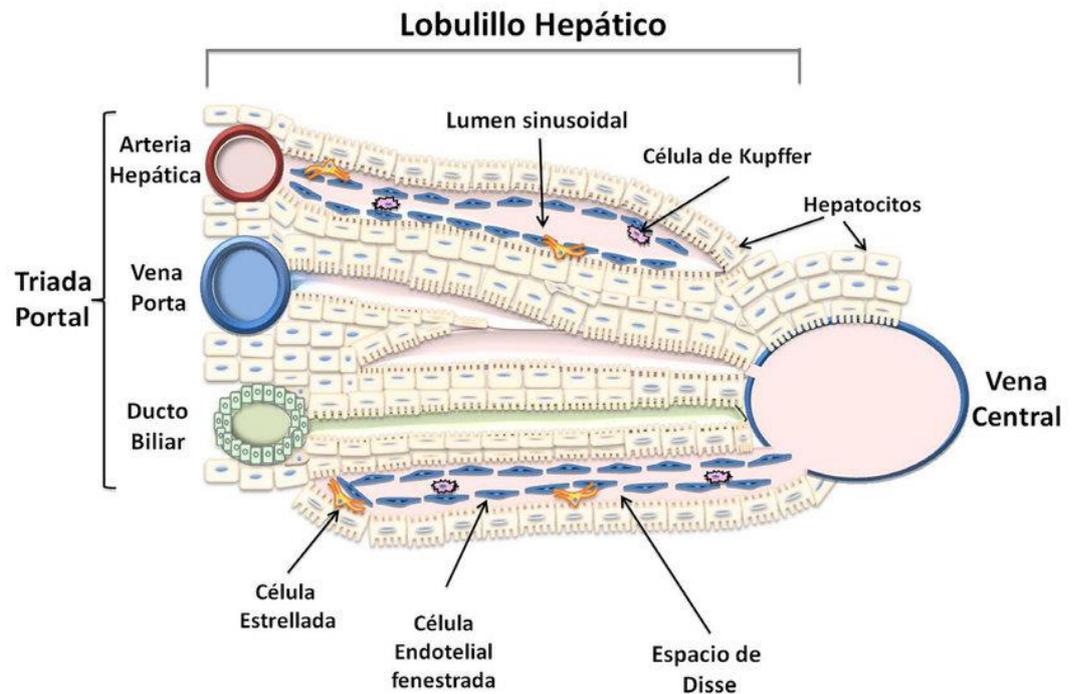


*Zonación metabólica. Representación de la zonación metabólica en un sinusoides a lo largo del eje porto-central indicando el flujo de O<sub>2</sub>, Nutrientes, vías de señalización y rutas metabólicas. (Ríos-López, D.G. et al.: La plasticidad del hepatocito. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas. TIP vol.23 Ciudad de México 2020).*

2.- Vasos sanguíneos: Ramas de la arteria hepática y vena porta ocupan los espacios portales. Sangre de ambas perfunde los sinusoides, pasando a la vena central, sublobulillar, suprahepáticas y cava inferior.

El sinusoides es un vaso irregularmente dilatado, formado por células endoteliales y células de Kupffer (sistema fagocítico mononuclear). Entre el endotelio de los sinusoides y los hepatocitos está el espacio perisinusoidal de Disse, donde las células hepáticas extraen unas sustancias de la sangre y secretan otras.

3.- Vías biliares: Los hepatocitos secretan la bilis hacia los canaliculos biliares (situados entre hepatocitos adyacentes), que drenan en los conductos biliares de los espacios biliares.



[https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-tridimensional-del-lobulillo-hepatico-y-del-sinusoide-Los\\_fig1\\_316215116](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-tridimensional-del-lobulillo-hepatico-y-del-sinusoide-Los_fig1_316215116)

4.- **Hepatocito:** Es la unidad funcional elemental del hígado y constituye el 60% de las células hepáticas. Están dispuestas en trabéculas constituyendo el lobulillo hepático. Son células con un núcleo central y único, frecuentemente pleomórfico con varios nucleolos. Este núcleo está separado del citoplasma por una doble membrana. Tiene tres caras:

- Cara sinusoidal: formada por microvellosidades, que junto con las células endoteliales de los sinusoides hepáticos y las células de Kupffer delimitan el espacio de Dissé. Delimita el intercambio entre la sangre y el tejido hepático y presenta una gran actividad fosfatasa alcalina.

- Cara canalicular: separada del resto de la superficie intercelular por uniones filamentosas de actina que unen superficie lateral de los hepatocitos adyacentes. Los canaliculos biliares no tienen paredes. Esta red canalicular drena a los conductos biliares terminales (de Hearing).

- Cara intercelular.

No existe membrana basal.

Cada estructura celular tiene funciones muy concretas:

-El retículo endoplasmático rugoso se encarga de la síntesis de albúmina, fibrinógeno y diversas proteínas mediadoras de reacciones inflamatorias y de la coagulación sanguínea.

-En el retículo endoplasmático liso se da depósito de glicógeno, conjugación de bilirrubina, esterificación de ácidos grasos, glicogenolisis, desiodación de la tiroxina, síntesis de colesterol y de ácidos biliares, metabolismo de lípidos, sustancias liposolubles, esteroides y fármacos, alcohol y tabaco.

-El aparato de Golgi realiza el transporte de lípidos hacia el plasma, tiene actividad fosfatásica ácida catabólica, produce glicoproteína y promueve la adición de carbohidrato a las lipoproteínas.

-Los lisosomas presentan actividad fosfatásica ácida además de poseer 30 enzimas hidrolíticas responsables del catabolismo de cuerpos extraños. elementos sanguíneos envejecidos y depositar hierro.

-Los peroxisomas metabolizan las purinas, los lípidos, el alcohol y el peróxido de hidrogeno, participan en la gluconeogénesis, en la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

5.- Sinusoides: Tienen capacidad fibroblástica (intervienen en la síntesis de la matriz extracelular, con producción de colágeno III y IV, fibronectina) y pueden regular el flujo portal contribuyendo a la hipertensión portal). Constituyen una red vascular y están delimitados por:

-Células de Kupffer: son macrófagos que fagocitan células viejas, partículas extrañas, células tumorales, bacterias, levaduras, virus, ... Se activan en infecciones generalizadas y traumatismos. Endocitan endotoxina y secretan FNT, IL, colagenasas, metabolitos del ácido araquidónico y prostaglandinas. Tienen también función eritroblastoidea.

-Células de Ito o estelares: almacenan grasas, vitaminas liposolubles.

-Células endoteliales: actúan como "células basurero", limpian el colágeno desnaturalizado de la sangre, también poseen receptores que permiten la endocitosis de sustancias como las LDL y el ácido hialurónico.

-Células punteadas o linfocitos Natural Killer que muestran toxicidad espontánea frente a hepatocitos infectados por virus.

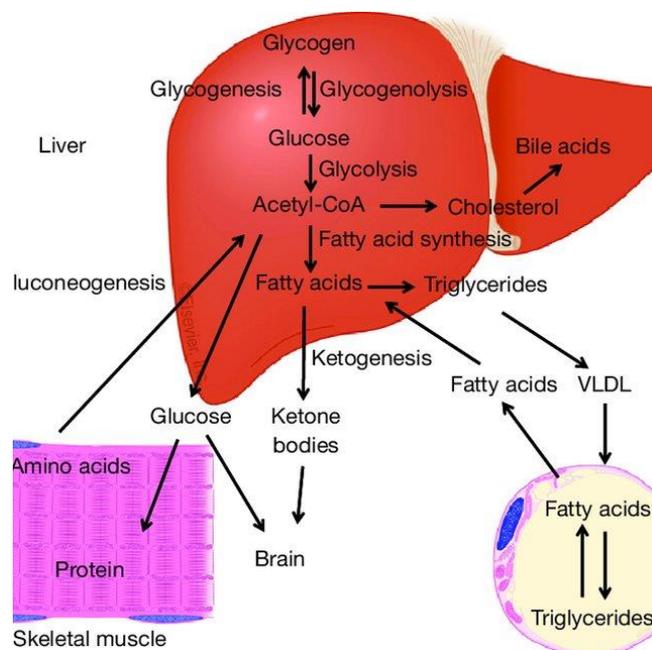
# Fisiología hepática

## Funciones vasculares

El hígado recibe el 30-40% del gasto cardíaco desempeñando una función hemodinámica al actuar de reservorio; así cuando se produce una disminución de la volemia las reservas de sangre pasan a la circulación general mientras que, al aumentar la volemia, aumenta también la reserva vascular en las sinusoides hepáticas.

También desarrolla una función inmunitaria al filtrar y depurar la sangre procedente del territorio portal con la colaboración de las células de Kupffer con actividad fagocítica localizadas entre las sinusoides hepáticas y no menos importante es el alto flujo linfático que soporta el hígado (50% del organismo)

## Función metabólica del hígado



Chiang J. (2014) Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. In: Linda M. McManus, Richard N. Mitchell, editors. Pathobiology of Human Disease. San Diego: Elsevier; p. 1770-1782.

## Metabolismo de carbohidratos

El hígado regula la concentración de glucosa que hay presente en la sangre circulante. Los hepatocitos son permeables a la glucosa por lo que no es necesaria la acción de la insulina para su incorporación celular.

Para realizar esta función los hepatocitos llevan a cabo los siguientes procesos:

- Glucogenogénesis (almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno): después del proceso digestivo llegan grandes cantidades de glucosa al hígado, en forma de monosacáridos, que rápidamente se metabolizan por los hepatocitos para formar glucógeno. Este proceso es mediado por la insulina y permite almacenar una cantidad limitada de glucógeno (10% del peso del hígado). Cuando se satura el sistema de almacenamiento de glúcidos en forma de glucógeno se forman ácidos grasos a partir de la glucosa.

-Glucogenólisis cuando se necesita glucosa al disminuir la glucemia, el hígado descompone el glucógeno para liberar glucosa, mediante una reacción de fosforilación.

- Gluconeogénesis: cuando las reservas hepáticas de glucógeno se han terminado, el hepatocito forma nueva glucosa a partir de los aminoácidos, ácidos grasos y glicerol de las grasas.

-Glucólisis: la glucosa es transformada en dos moléculas de ácido pirúvico que, a su vez, formarán dos de Acetil-CoA. Este último puede ser degradado en el ciclo de Krebs para la obtención de energía, sin embargo, en el hígado la glucólisis es una fuente poco relevante de metabolitos para la fosforilación oxidativa. Estos metabolitos son empleados para la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos o aminoácidos.

- Formación de productos diversos a partir de intermediarios metabólicos.

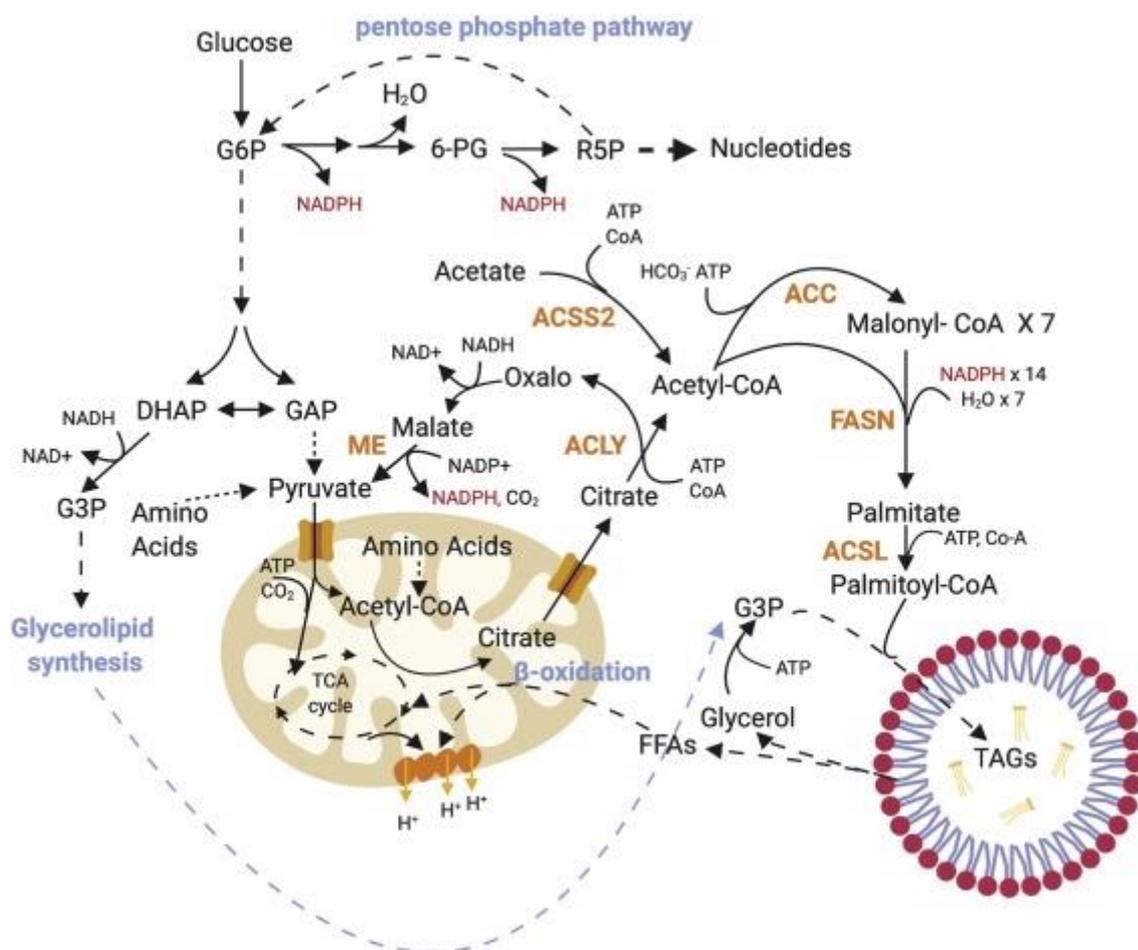
## Metabolismo de lípidos

La mayoría de las grasas de la dieta, absorbidas en el tubo digestivo, son transportadas en forma de quilomicrones. Estos llegan a los diferentes tejidos del organismo donde los lípidos, principalmente triglicéridos, serán almacenados o hidrolizados para obtener energía.

En el hígado, como en otros tejidos, tiene lugar:

-Lipólisis: los triglicéridos son hidrolizados en glicerol y ácidos grasos, los cuales son degradados en acetil coenzima A (acetil-CoA), mediante la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. Posteriormente, el Acetil-CoA ingresa en el ciclo del ácido cítrico, liberando gran cantidad de energía. El exceso de Acetil-CoA se transporta al resto de tejidos en forma de ácido acetoacético (dos moléculas de Acetil-CoA) para la obtención de energía.

-Lipogénesis: a partir de glúcidos y proteínas, se forma palmitoil-CoA y posteriormente los triglicéridos (ácidos grasos y glicerofosfato). Además, en el hígado se sintetiza el 90% de los fosfolípidos. Estos lípidos sintetizados pasan a sangre, transportados por las lipoproteínas hasta los tejidos. Allí son almacenados (tejido adiposo) o utilizados para obtener energía, formar estructuras celulares o en otros procesos metabólicos.



-Síntesis de colesterol: el 80% se transforma en ácido cólico y es excretado en la bilis. El resto de colesterol es transportado por las lipoproteínas, en el plasma y

utilizado en el organismo para la síntesis de estructuras celulares (sobre todo membranas), hormonas suprarrenales y sexuales o como mecanismo de defensa de la piel.

-Síntesis de cuerpos cetónicos: a partir de ácidos grasos (cetogénesis). Estos cuerpos cetónicos (ácido acético,  $\beta$ -hidroxibutirato y acetona) son una fuente de energía alternativa a la glucosa. La cetosis aparece en situaciones de déficit de hidratos de carbono o ausencia de insulina (diabéticos).

## Metabolismo proteico

El hígado es el órgano regulador de los aminoácidos disponibles en la circulación general.

La mayoría de los aminoácidos son catabolizados, otros se emplean para la síntesis de nuevas proteínas y una pequeña parte pasan a la circulación como aminoácidos libres. No existe un sistema específico de almacenamiento de aminoácidos, sino que el equilibrio entre síntesis y degradación de las proteínas corporales (especialmente de músculo e hígado) regula los niveles de aminoácidos según las necesidades.

En el hígado, los aminoácidos son sometidos a procesos de:

-Transaminación: para la síntesis de proteínas, tanto estructurales, enzimas, radicales hemo como el 90% de proteínas plasmáticas (albúmina, globulinas (excepto las  $\gamma$ -globulinas), fibrinógeno, protrombina, factores de coagulación, proteínas de transporte (ceruloplasmina, transferrina, haptoglobina, lipoproteínas (principalmente VLDL), proteína C reactiva, factores de crecimientos, amiloide sérico A, ferritina). También puede sintetizar aminoácidos no esenciales.

-Desaminación: para la obtención de energía, mediante la conversión de la parte no nitrogenada en moléculas de carbohidratos o lípidos, que serán almacenados en forma de glucógeno y grasas o utilizados en el ciclo de Krebs.

El nitrógeno ( $\text{NH}_3$ ) excedente proveniente de los aminoácidos es transformado en urea. De esta manera se elimina una sustancia que es tóxica, especialmente para el tejido nervioso.

El amoníaco, el cual es un producto tóxico derivado de la acción bacteriana en el tubo digestivo, es convertido en urea por el hepatocito y eliminado por la orina.

## Función secretora y excretora

El hígado juega un papel trascendental en la metabolización y/o excreción de fármacos y otras sustancias exógenas, de hormonas (T4, esteroides, aldosterona), es una vía de excreción de calcio, de parte del colesterol de la circulación enterohepática.

En especial contemplamos la secreción biliar con las siguientes funciones: emulsión y solubilización lipídica, absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), excreción de metabolitos como los pigmentos biliares y neutralización del pH ácido duodenal.

La bilis se produce en los hepatocitos liberada a los canalículos y conductos biliares, compuesta por: agua y electrolitos; ácidos biliares (cólico y quenodesoxicólico) producidos a partir del colesterol al conjugarse con glicina y taurina; pigmentos biliares (sobre todo bilirrubina que procede del metabolismo del grupo hemo de la hemoglobina); colesterol y fosfolípidos.

La producción diaria de bilis es de 0,15mL/min y puede variar en función de la alimentación, la motilidad intestinal y por el funcionamiento de la vesícula biliar.

## Otras

- Catabolismo de hormonas peptídicas (insulina, glucagón, ADH), tiroideas, esteroides gonadales y suprarrenales.
- Síntesis de factores de coagulación: fibrinógeno (I), globulina aceleradora (V) y los factores vitamina-K dependientes (protrombina-II, VII, IX, X)
- Almacenamiento vitaminas y metales: Vitamina A y B12, algo menos Vit D y de hierro en forma de ferritina.
- Producción de IGF1, factor activado por la presencia de Insulina con acción inhibitoria de la hormona de crecimiento GH. Por esto se recomienda no cenar alimentos ricos en carbohidratos (la insulina estimulará la IGF1. Ésta inhibirá la GH y se podrá reparar el organismo por la noche).

## Bibliografía

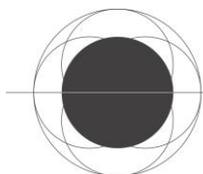
- Braunwald. Harrison 17 ed. Medicina Interna. Mcgraw-Hill-Interamericana.
- Anatomy and Anatomical Surgery of the Liver. Word J. Surg. 6:6, 1982. Atlas Anatomía Sobotta.
- Medicina y cirugía del aparato digestivo, Cascales, P.A.
- <http://higado-med-uaa.blogspot.com>
- Flavia Pedone. Hepatopatías crónicas y soporte nutricional. Mayo 2013. Universidad FASTA. Facultad de Ciencias Médicas. Licenciatura en Nutrición.
- Blanc JF, Lepreux S, Balaboud C et al. Histophysiologie Hépatique. Encycl Méd Chir. Elsevier, Paris, *Hépatologie* 7-005-A-10, 2002, 13pp.
- Erlinger S. Bile Secretion. In: *Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract*, third ed, W B Saunders, London, 2000, pp 109-120.
- Diana G. Ríos-López\*, Yuli Aranda-López, Marcela Sosa-Garrocho y Marina Macías-Silva. La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 23: 1-19, 2020. DOI: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.225.
- Vicente Biendicho Pérez. Zonación hepática y su asociación con la patología metabólica. (Trabajo Fin de Grado. Universidad Zaragoza. Facultad de Medicina. 2017).
- Avances en el Estudio Experimental de la Bioquímica Hepática. Blanca Alicia Delgado Coello, Jaime Mas Oliva. Instituto de Fisiología Celular UNAM. Ciudad de México 2017.
- Jenessa A. Winston and Casey M. Therio. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. Gut microbes. 2020, Vol. 11, 2, 158-171. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1674124>





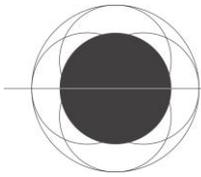
# Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

## 2. Fases de detoxificación hepática



# Contenido

Introducción .....	4
Xenobióticos .....	5
Origen y tipos .....	5
Variabilidad genética .....	7
Fase I- Oxidación, reducción e hidrólisis .....	8
Introducción .....	8
Enzimas: citocromo P450 .....	8
Reacciones bioquímicas .....	12
Inductores e inhibidores .....	14
Metabolitos intermedios .....	15
Intervenciones .....	17
Fase II- Conjugación .....	19
Introducción .....	19
Glutatación .....	20
Metilación .....	22
Sulfatación .....	29
Acetilación .....	30
Glucuronidación .....	31
Aminoconjugación .....	33
Moduladores .....	34
Intervenciones .....	36
Fase III- Eliminación emuntorial .....	39
Introducción .....	39
Detoxificación intestinal .....	40



Detoxificación renal .....	42
Detoxificación cutánea .....	43
Crisis curativa de desintoxicación .....	44
Intervenciones .....	45
Bibliografía .....	48

## Introducción

Hemos visto las múltiples y esenciales funciones que desempeña el hígado, pero hemos dejado para un capítulo aparte la detoxificación.

Se trata de un proceso complejo donde están implicadas varias fases de transformación que dependen de sustratos, cofactores y antioxidantes.

La influencia de factores humanos externos sobre esta función es clave para mantener un correcto estado de salud o, por el contrario, promover la aparición de patologías cada vez más graves y comunes.

En la actualidad cobra cada vez más importancia el concepto EXPOSOMA (conjunto de exposiciones tóxicas, tanto internas como externas), que nos influye a lo largo de toda la vida.

## Xenobióticos

Se trata de sustancias químicas exógenas que son extrañas al organismo o se encuentran en concentraciones mucho más altas de lo habitual. La mayoría han aparecido en el medio ambiente durante los últimos 200 años.

Algunos de estos xenobióticos se encuentran en los vegetales y tienen efectos beneficiosos para los humanos, actuando como antioxidantes, mediante el concepto de hormesis.

### Origen y tipos

Metales pesados, endotoxinas intestinales, alérgenos, hormonas, aditivos, conservantes, pesticidas, químicos, cosméticos, disolventes, productos de limpieza, medicación, polución.

#### **Características químicas:**

-Lipofílicos: compuestos por cadenas alquílicas, anillos aromáticos, halógenos, ...

-Atraviesan las membranas biológicas con facilidad

-Se excretan a baja velocidad y requieren una transformación previa en metabolitos más hidrosolubles.

-Se acumulan en compartimentos grasos (grasa, hueso).

Se pueden clasificar de varios modos (origen, acción intrínseca, reactividad...), pero el más común es por su naturaleza:

- ❖ Física (calor, radiaciones, gases, ruido)
- ❖ Biológica: residuos orgánicos, compuestos derivados de nuestra microbiota y toxinas producidas por bacterias, virus, hongos, protozoos, materia orgánica, residuos... Éstas últimas se conocen como Biotoxinas y su vía de entrada puede ser:

- Aérea: hongos presentes en ambientes húmedos, bacterias aéreas.
- Oral: consumo de cereales contaminados con hongos (común en el maíz) o animales alimentados con estos cereales.
- ❖ Química:
  - Orgánicos:
    - ◆ Plaguicidas:
      - insecticidas: organoclorados, organofosforados y carbamatos.
      - herbicidas: fenoxiacéticos, GLIFOSATO, TRIAZINAS, derivados de Urea, cresol
      - fungicidas
    - ◆ compuestos industriales:
      - PCB (Bisfenol A, ftalatos): presentes en plásticos, juguetes, biberones, botellas de agua, latas. Actúan sobre el sistema endocrino y participan en mutaciones genéticas.
      - Parabenos y triclosán: presentes en productos cosméticos. Con actividad disruptora endocrina\*.
      - Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos: sustancias formadas a partir de la combustión del carbón, petróleo o gasolina.
      - Acrilamidas: compuestos formados por la acción de temperatura altas en productos ricos en carbohidratos. Presentes en galletas, patatas fritas, biscotes, pasteles, café torrefacto, palomitas, cereales de desayuno.
      - Aminas heterocíclicas: formadas por la acción de temperaturas superiores a 100°C en productos ricos en proteínas. Sobre todo, en carne y pescado fritos.
      - Dioxinas: se encuentran en carnes, pescado, huevos, leche, aceites y grasas de mala calidad.

*\*disruptores endocrinos (xenoestrógenos): sustancias químicas con capacidad de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, actividad o eliminación de las hormonas endógenas. Pueden afectar el desarrollo embrionario.*

- Inorgánicos: nitratos, sulfatos, fosfatos, halógenos, amoníaco, metales pesados, agentes oxidantes, ozono.
  - ◆ Metales pesados: se encuentran en pesticidas, utensilios de cocina en mal estado, cosméticos, latas, amalgamas dentales y humo del tabaco.
  - ◆ Mercurio: presente en pescado de gran tamaño (pez espada, tiburón, atún rojo) y marisco (mejillones, berberechos).

## Variabilidad genética

Hay polimorfismos genéticos que afectan a los riesgos específicos que un individuo tiene a desarrollar un problema de salud asociado con la exposición a una sustancia química específica. La respuesta está relacionada con el proceso de detoxificación único de ese individuo.

Diferencias genéticas en la eficacia de la detoxificación pueden hacer que una persona sea hasta 100 veces más susceptible a los efectos de una sustancia dada. Las diferencias genéticas en las vías de detoxificación del glutatión y otras, contribuyen en gran medida, a las enfermedades degenerativas del sistema nervioso.

Factores ligados a la prevención:

-25% factores genéticos

-75% factores ambientales: estilo de vida, alimentación, medio ambiente, estatus socioeconómico, ejercicio físico.

# Fase I- Oxidación, reducción e hidrólisis

## Introducción

La transformación de los xenobióticos en el hígado tiene por objetivo modificar las moléculas para que sean más hidrosolubles y se puedan eliminar por los intestinos y la orina.

La naturaleza de estos es muy variada, pudiendo tratar de medicamentos, residuos orgánicos, toxinas ambientales o componentes alimentarios.

La capacidad de desintoxicar y eliminar estos compuestos de manera eficiente será clave en la aparición de enfermedades crónicas (cáncer, Parkinson, fibromialgia, disfunción inmune...).

La eficiencia de estas transformaciones es muy sensible al entorno, estilo de vida y singularidad genética de cada individuo.

## Enzimas: citocromo P450

En todos los casos de conjugación, el xenobiótico requiere ser capaz de reaccionar con el sustrato, mediante un centro activo o grupo “funcional”.

Esta primera transformación se lleva a cabo por la familia de enzimas del supergen del citocromo P450. La molécula, ya sea un xenobiótico, hormona, colesterol, ácidos biliares o aminos, se vuelve más polar e hidrosoluble.

Esta familia está formada por más de 100 enzimas que se encuentran en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias.

Se expresan en todas las células del organismo, aunque en el lugar donde más se expresan es el hígado y el intestino delgado.

Se trata de hemoproteínas monooxidasas, que contienen hierro, lo que les permite la circulación de electrones para añadir el grupo carboxilo, hidroxilo o amino a la toxina. La región del grupo hemo es el centro catalítico de la enzima, dónde se lleva a cabo la reacción de oxidación, reducción o hidrólisis.

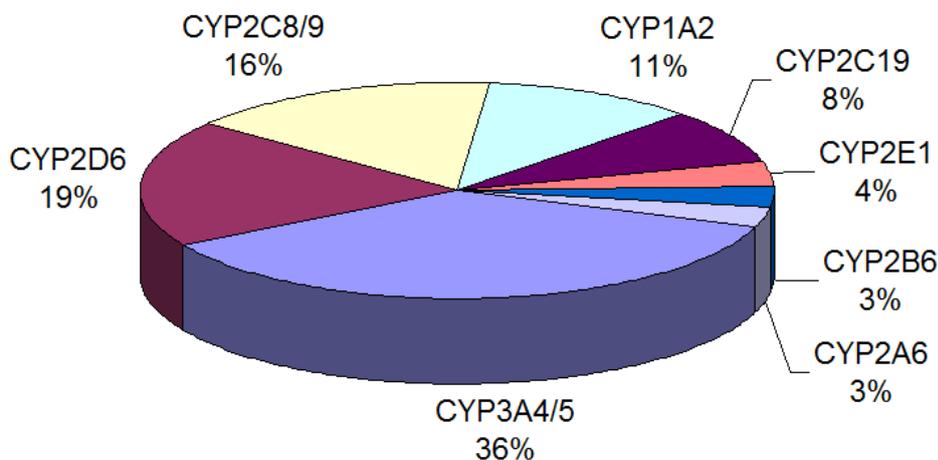
Estas reacciones tienen por objetivo, convertir el producto en:

-menos tóxico y más soluble en agua. Se puede eliminar por los riñones (ej.: cafeína).

-más disponible y reactivo (metabolito activo) que necesita una segunda transformación para poder ser eliminado (la mayoría de las toxinas).

La nomenclatura de los CYP identifica la familia, subfamilia y gen que codifica cada isoenzima.

Hasta el momento, el genoma humano consta de 57 genes CYP450 activos, divididos en 18 familias. Se estima que alrededor del 70% de los CYP450 hepáticos pertenecen a las familias 1, 2 y 3. De éstas, las isoenzimas más abundantes son CYP1A1, CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A4.

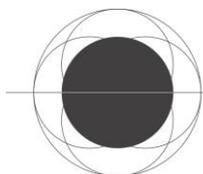


Häggröm, Mikael (2014). "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008

Las enzimas de la subfamilia 4A (CYP4A9 y CYP4A11) participan en el metabolismo de sustratos endógenos como ácidos biliares, ácidos grasos, esteroides, prostaglandinas, leucotrienos, ...

Tienen la capacidad de formar dos productos diferentes a partir del mismo sustrato.

Otra característica es la susceptibilidad a ser inducidas o inhibidas. Hecho trascendente en la valoración de las interacciones farmacológicas.



**Cuadro 1.** Principales enzimas citocromo P450 humanas metabolizadoras de xenobióticos y sus sustratos, inhibidores e inductores

Familia CYP450	Enzima	Sustratos	Inhibidores	Inductores	
CYP1 Subfamilia 1A	1A1	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, benzo(a) pireno, dioxinas halogenadas, estrógenos, ácidos araquidónico y retinóico.	Fluvoxamina, fluoxetina, ciprofloxacina, furafilina, 7-8-benzoflavona, metoxalem.	Ligandos del receptor nuclear Ah, fenitoína, omeprazol, rifampicina, compuestos idólicicos naturales.	
	1A2	7-etoxiresorufina* (sustrato de toda la subfamilia 1A), metoxiresorufina*, nitrosaminas, aflotoxina B1, cafeína*, teofilina, fenacetina (O-demetilación), paracetamol, olanzapina, propranolol.			
	Subfamilia 1B	1B1	Algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas, 17-β estradiol.		
CYP2 Subfamilia 2A	2A6	Cumarina* (3 y 7-hidroxilación), nicotina, metilnitrosamino-1-(3-piridil)-1-butanona (nitrosamina del humo de tabaco), aflotoxina B1.	Dietilditiocarbamato, metoxalem.	Fármacos antiepilépticos	
	Subfamilia 2B	2B6	Pentoxo resorufina*, fenobarbital* Ciclofosfamida (4-hidroxilación), ifosfamida, S-mefenitoína (N-demetilación), 7-bencil-oxiresorufina, algunos barbitúricos, 7-etoxi-4-trifluorometilcumarina, aflotoxina B1, bupropión, diazepam, nitrosaminas, efavirenz, metadona.	Fluoxetina, tiopepa, sertralina, clopidogrel, ticlopidina, cloranfenicol.	Fenobarbital, rifampicina
	Subfamilia 2C	2C8	Tolbutamina* (sustrato de toda la familia 2C), paclitaxel, ácido retinóico, retinol.	Sulfafenazol	Rifampicina, secobarbital, fenitoína
		2C9	Antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, ibuprofeno), anticoagulantes (S-warfarina, acenocumarol), sulfonilureas, fenitoína, hidrocarburos aromáticos policíclicos, ácido araquidónico.	Sulfafenazol, ketoconazol, fluconazol, metronidazol, fluvoxamina	
		2C19	S-mefenitoína* (4-hidroxilación), inhibidores de transportadores de protones (omeprazol, lanzoprazol), proguanil (antipalúdico), ciertos barbitúricos, diazepam, propranolol, ciclofosfamida, ifosfamida, imipramina, clopidogrel, algunos herbicidas.	Dietilditiocarbamato, fluvoxamina, ritonavir, sertraline.	Rifampicina
Subfamilia 2D	2D6	Debrisoquina*(antihipertensivo); propranolol, metoprolol, bufuralol, timolol, alprenolol, (β-bloqueadores); nortriptilina, desipramina, clomipramina, amitriptilina, doxepin, imipramina, (antidepresivos); haloperidol, tioridacina, perfenazina, trifluoperidol, clozapina, risperidona (neurolépticos); demetilación de la codeína a morfina, tramadol, oxicodona(opiáceos); dextrometoman (o-demetilación), metoclopramida, tamoxifeno, anfetaminas.	Quinidina, paroxetina, fluoxetina, citalopran, fluvoxamine, sertralina, amiodarona, nefazodona, cimetidina, venlafaxina, haloperidol, tioridacina.		

MSc. Julio César Rodríguez González, DraC. Idania Rodeiro Guerra. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. Revista Cubana de Farmacia. 2014;48(2):495-507

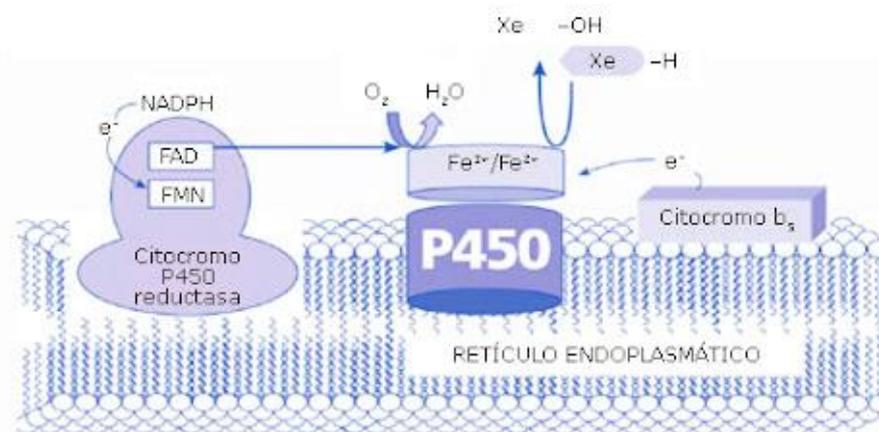
Cuando dos medicamentos utilizan la misma enzima para su transformación, se puede generar una gran carga tóxica por sobrecarga hepática. Siendo ésta una de las principales causas de muerte en USA.

Cuanta más exposición a tóxicos y medicamentos tengamos, más alta es la probabilidad de intoxicación, de acumulación de estrógenos, alteración en la fabricación de bilis...

La expresión y actividad de los P450 son influenciadas por diversos factores como la edad, sexo, raza, dieta, genética, entre otros.

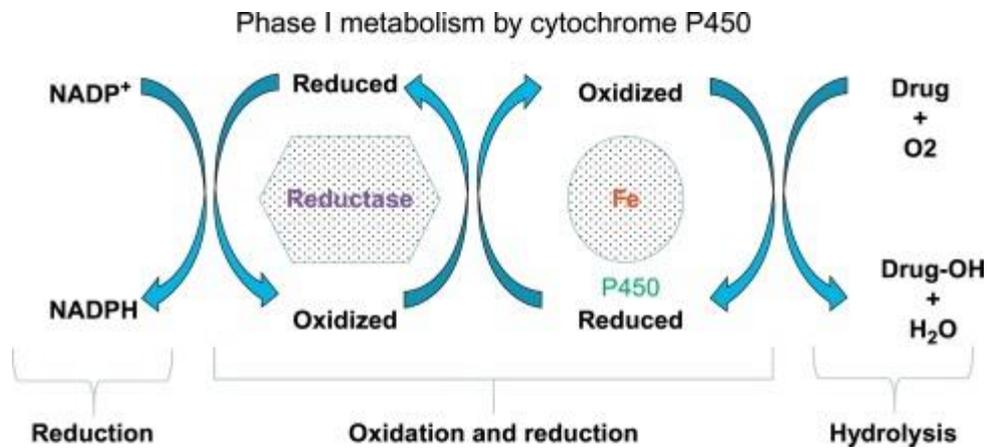
## Reacciones bioquímicas

Estas reacciones utilizan oxígeno y NADH, como cofactor, para añadir un grupo reactivo, un radical hidroxilo, en la mayoría de los casos. La inserción de oxígeno en el sustrato puede catalizar reacciones de deshidratación, deshidrogenación, isomerización, dimerización, incluso reducción.



Fuente: Gallego-Fernández A. Generalidades del citocromo P450. Aspectos fundamentales del citocromo P450. Colección Docencia Universitaria. Bandrés Moya, editor, 2011.

**Fig. 2.** Componentes moleculares de enzimas citocromo P450 de clase II del retículo endoplasmático liso. Traspaso de electrones desde el NADPH al citocromo P450, catalizado por la enzima de membrana NADPH citocromo P450 reductasa.



*Advances in Clinical Chemistry. Volume 71, 2015, Pages 77-139*

Pero, a su vez, se generan radicales libres y metabolitos intermedios mucho más reactivos. Si no hay una correcta capacidad antioxidante, la acumulación de estos radicales, podrá promover la aparición de enfermedades sistémicas a largo plazo:



<https://4artexeni.org/2019/06/14/estres-oxidativo/>

De manera que es clave:

-protección antioxidante- para evitar el daño en los hepatocitos, mediante carotenos (vit A), ácido ascórbico (vit C), tocoferoles (vit E), selenio, cobre, zinc, manganeso, coenzima Q10, tioles (ajo, cebolla y verduras crucíferas), bioflavonoides (silimarina, catequinas, licopeno, proantocianidinas), ácido  $\alpha$ -lipoico (brócoli, espinacas, patata, zanahoria).

-Niveles adecuados de NADH- coenzima que actúa como antioxidante, combustible celular, regulación de la homeostasis del calcio, potencia el sistema inmune y estimula la producción de dopamina, adrenalina y noradrenalina.

*Síntomas de carencia de NADH: alteraciones en la piel, dispepsia o diarrea, problemas de concentración, síntomas de toxicidad, trastornos energéticos, fasciculaciones en el párpado.*

-Correcta oxigenación- mediante actividad física adecuada.

-coordinación con la fase II de conjugación hepática: Para evitar la acumulación de metabolitos más reactivos que se puedan acumular y originar alteraciones sistémicas (disfunciones cardiovasculares, endocrinas, Parkinson o cáncer).

## Inductores e inhibidores

### INDUCTORES DE LA FASE I

Inductor- sustancia que activa un sistema.

-Alimentos: Crucíferas, ajo, cebolla, Bioflavonoides cítricos (corteza de naranjas y mandarinas), carotenoides, ácido  $\alpha$ -lipoico.

-Plantas: Azafrán, Alcaravea, Semillas de eneldo, tomillo, hipérico.

-Medicamentos: Barbitúricos, Glucocorticoides, anticonvulsivos, Sulfonamidas, Isoniazida, Rifampicina.

-Toxinas ambientales y drogas: Tabaco (también aumenta la actividad de determinadas isoenzimas del CYP450 implicadas en la metabolización de los estrógenos), Alcohol, Dioxinas, Pesticidas, sobrecrecimiento de Candida intestinal.

*¡¡Atención!! No se recomienda tomar alimentos inductores de la Fase I en el caso de sufrir Sensibilidad Química Múltiple, ya que la Fase II está ralentizada y provocaría una acumulación de metabolitos intermedios activos y radicales libres.*

### INHIBIDORES DE LA FASE I

Hay sustancias que inhiben el CYP450, limitando la desactivación de las toxinas y aumentando su acumulación en el organismo.

-Alimentos: Pomelo, consumo excesivo de azúcar, grasas parcialmente hidrogenadas.

-Medicamentos: Benzodiazepinas, antihistamínicos, ketoconazol, eritromicina, esteroides sintéticos, ISRS.

-Factores como la edad y el sedentarismo.

## Metabolitos intermedios

### \*Ejemplo de Reacción de Fase I: SULFOXIDACIÓN

Proceso por el que se metabolizan moléculas sulfuradas de los medicamentos y de los alimentos y se eliminan los sulfitos presentes en aditivos alimentarios y medicamentos.

Esta reacción tiene lugar por la acción de la enzima *Sulfitoxidasa* y los cofactores *Molibdeno* y *Vitamina B2*.

Si tenemos poca cantidad de esta enzima o nos falta algún cofactor, nos aumentará la sensibilidad a medicamentos y alimentos que contienen azufre.

Indicadores de disfunción en la sulfoxidación:

- Intolerancia a sulfitos.
- Reacción asmática después de ingerir aditivos.
- Olor fuerte de la orina después de comer espárragos.

Para mejorar la sulfoxidación, tendremos que asegurar la ingesta de alimentos ricos en Molibdeno (cereales integrales, legumbres, verdura de hoja verde) o podemos suplementarnos con Molibdeno.

#### \*Hidroxilación de los estrógenos

3 CYP se encargan de la transformación de estas hormonas en sus respectivos productos intermedios: 4OH, 2OH y 16OH. Los más abundantes son el 2OH y el 16OH.

Aunque, cabe mencionar que el metabolito 4OH es altamente reactivo, ejerciendo efectos proliferativos celulares. Es muy propenso a formar un derivado con efecto mutagénico en el DNA e incluso potencialmente cancerígeno.

En la práctica clínica, la relación entre 2/16 OH estrona en orina se utiliza como marcador de riesgo estrogénico. Siendo el riesgo más elevado de cáncer de útero y de mama, cuando el cociente es menor (nivel de 16OH más elevado que el 2OH).

Será imprescindible una correcta fase II (metilación) para inactivar y desintoxicar los metabolitos estrogénicos.

#### \*Metabolismo de la cafeína

La cafeína es un compuesto que sólo necesita la reacción de la fase I para ser eliminada por la orina.

En concreto se transforma por el CYP1A2 y puede ser utilizada como indicativo de la efectividad de esta enzima.

En los casos dónde el consumo de cafeína causa mucho efecto, podemos sospechar que esta enzima no es eficaz y la cafeína se metaboliza más lentamente.

## Intervenciones

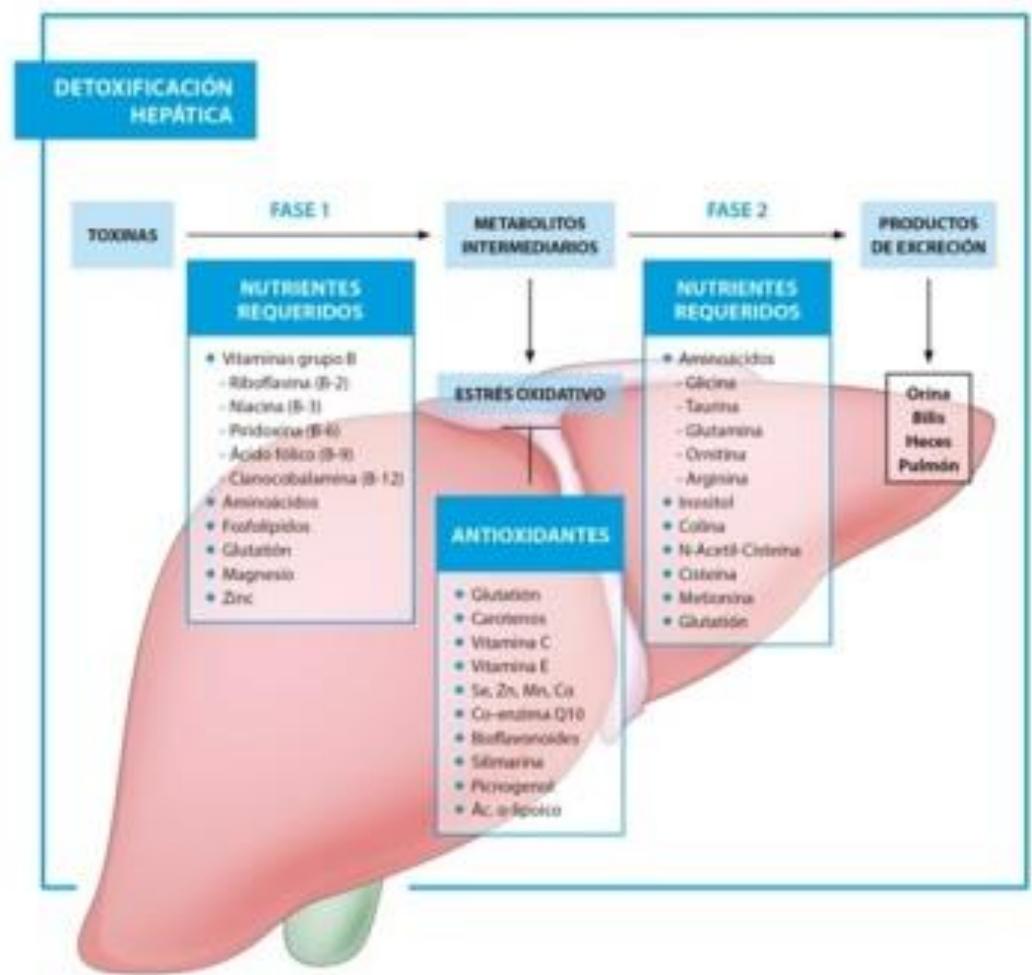
Hemos visto que el mal funcionamiento de la función hepática será causa directa de acumulación de toxinas en el cuerpo y posible aparición de trastornos como:

- Alergia, asma, artritis, diabetes, colesterol alto, obesidad.
- Trastornos digestivos, infecciones de repetición, problemas cardiovasculares.
- Síndrome de fatiga crónica, Sensibilidad química múltiple.
- Ansiedad, depresión, dolor de cabeza, trastornos mentales.

Por lo tanto, es muy recomendable en los casos que exista sintomatología, ¡¡pero también para hacer una buena PREVENCIÓN!!

- 1- Ayuno intermitente: potencia la autofagia (proceso de adaptación del organismo) y la flexibilidad metabólica.
- 2- Actividad física: para garantizar un correcto aporte de oxígeno, es imprescindible actividad suave y moderada) y unos correctos niveles de vitamina C.
- 3- Alimentos que aumentan el Ratio 2/16 de metabolitos estrogénicos: Crucíferas (brócoli, col, coliflor, coles de Bruselas). Omega-3 del pescado azul. Lignanos de las semillas de lino, cereales y legumbres.
- 4- Evitar los alimentos con alto contenido en Histamina: conservas de pescado, marisco, queso curado, pescado ahumado, embutido, soja y derivados.
- 5- Aporte de antioxidantes:
  - Flavonoides: silimarina (cardo mariano), catequinas (té verde), licopeno (tomate), antocianidinas (arándanos, frutos del bosque), polifenoles (uva), cúrcuma.
  - Compuestos sulfurados: ajo, cebolla, crucíferas (brócoli, coliflor, coles).

- Protectores: vitaminas C y E, Selenio, Carotenoides ( $\beta$ -caroteno, astaxantina), ácido  $\alpha$ -lipoico (brócoli, espinacas, patata, zanahoria).
- 6- Aporte de cofactores: vitaminas (B1, B2, B3, B5), colina, minerales (magnesio, hierro, zinc y molibdeno).



<https://www.stangest.com/apoyo-terapeutico-enfermedades-hepaticas-perros-gatos-i/>

## Fase II- Conjugación

### Introducción

Una vez se han hidrolizado las toxinas y se han transformado en metabolitos intermedios, la Fase II hepática se encargará de disminuir la actividad y toxicidad de estos compuestos mediante la combinación con compuestos endógenos.

Estas reacciones de conjugación se realizan por la acción de enzimas Transferasas y serán necesarios:

-sustratos enzimáticos: glutatión, metionina, L-cisteína, N-acetilcisteína, taurina, glicina, L-glutamina y fuentes ricas en sulfato.

-cofactores: Magnesio, Zinc, Molibdeno, Vitaminas B.

-energía metabólica: NADH y glucosa.

-Actividad física: oxígeno.

De esta manera podrán ser eliminados por la orina o las heces.

Las principales reacciones de conjugación son:

-Glutatación (Conjugación con Glutatión).

-Metilación (Conjugación con Metionina).

-Glucuronidación (Conjugación con Ácido glucurónico).

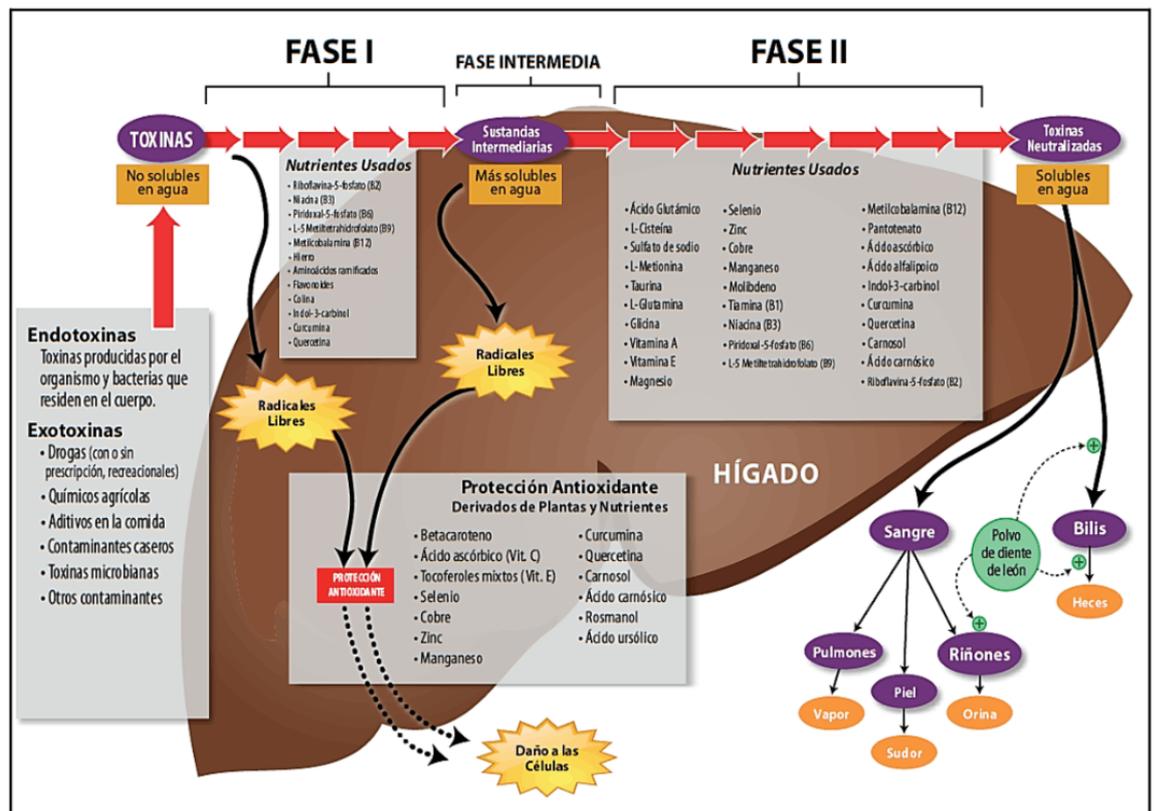
-Sulfatación (Conjugación con Sulfato).

-Acetilación (Conjugación con Acetil).

-Conjugación con Aminoácidos.

Para la mayoría de las toxinas, es habitual que participen varias vías de la Fase II. En condiciones óptimas, habrá una mayor afinidad y eficiencia por

una vía en particular, pero cuando la vía es poco funcional, se toman vías alternativas, que compensen esta disfunción, aunque no sean tan eficaces.



<https://fundanatura.com/como-desintoxicar-tu-cuerpo/>

## Glutatación

Es la ruta más importante de la Fase II, ya que desintoxica:

Alcohol, paracetamol, nicotina, insecticidas, carcinógenos, hidrocarburos aromáticos, metales pesados, disolventes, penicilina y tetraciclina.

Una vez conjugados, serán más hidrosolubles y se podrán excretar por los riñones.

Esta reacción está catalizada por la enzima *Glutación-S-transferasa* y conjuga el metabolito con *Glutación* (péptido formado por 3 aminoácidos: Cisteína, Ácido glutámico y Glicina).

El Glutación tiene una gran capacidad antioxidante, protegiendo las células contra radicales libres. También tiene efecto anticancerígeno.

Para llevar a cabo esta reacción, serán necesarios unos niveles adecuados de compuestos sulfurados, como la Metionina y la Cisteína. Estas sustancias son imprescindibles para la síntesis de Glutación.

La molécula de Glutación es de gran tamaño y su absorción intestinal no es fácil. Por eso, será necesario el aporte de precursores como:

- Vitamina C.
- NAC (N-acetilcisteína) o Cisteína.
- Selenio.
- Ácido  $\alpha$ -lipoico.
- Glutamina.

#### Cofactores implicados en el reciclaje del glutación oxidado:

- Vitamina B1 (déficit frecuente en alcohólicos), B2, B6.
- Zinc, Magnesio, Manganeso y Cobre.

#### Activadores:

- Alimentos ricos en Glutación: espárragos, aguacate, nueces.
- Crucíferas: brócoli, coles de Bruselas, col, berros, mostaza, rábano picante, nabos.
- Alimentos que contienen limoneno: piel de cítricos, aceite de eneldo, aceite de comino de prado.

-Papaya, remolacha roja, sandía, extracto de granada, té verde y cardo mariano.

Inhibidores:

-Niveles bajos de B2, Glutación, Zn, Selenio.

-Morfina.

-Envejecimiento (reduce la capacidad de producción de glutación endógeno).

Síntomas de niveles bajos de Glutación:

-Manchas marrones en la piel (aumento de la oxidación).

-Intolerancia al alcohol.

-Alergia a metales pesados.

-Afectación de mucosas con infección de orina, alergia... (debido a polimorfismo del glutación).

## Metilación

Es una reacción esencial en la desintoxicación hepática. Se lleva a cabo añadiendo un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) al metabolito y está catalizada por las enzimas *Metil-transferasas*. Será necesario el Magnesio como cofactor.

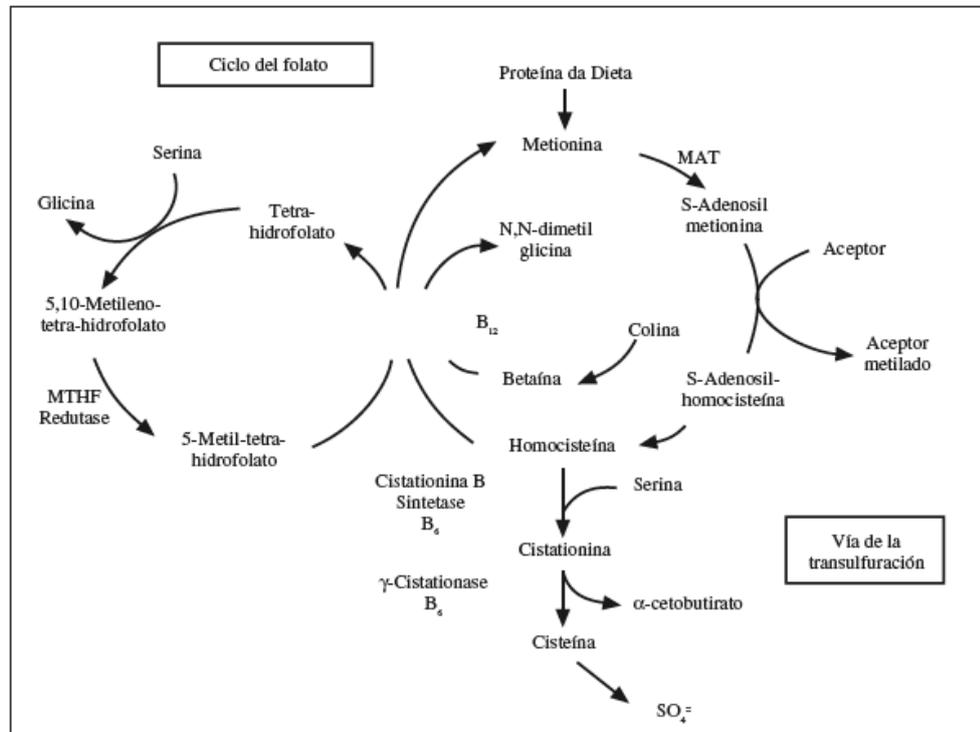
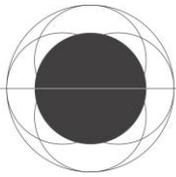


Fig. 1.—Rutas metabólicas de la homocisteína.

SANCHEZ, C. et al. Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. *Nutr. Hosp.*, Madrid, v. 22, n. 6, p. 661-671, dic. 2007.

La mayoría de los grupos metilo utilizados, proceden de la SAME (S-Adenosil-Metionina).

La SAME se forma a partir de Metionina, principalmente. Pero también se necesita Colina, B12 i B9 en forma activa (folato).

Esta conjugación, se encarga, principalmente, de metabolizar:

Dopamina, Histamina, Estrógenos, Adrenalina, Serotonina, Arsénico.

Por lo tanto, si tenemos la vía de la metilación comprometida, se acumularán hormonas del estrés (Dopamina, Adrenalina y Noradrenalina), Histamina y Estrógenos.

Aparecerán síntomas como: Ansiedad, Migraña, Alergias, Estreñimiento...

Existen polimorfismos de la enzima COMT. De manera que, podremos encontrar personas:

-Metiladoras lentas: se caracterizan por ser obsesivos, autoexigentes, perfeccionistas.

-Metiladoras rápidas: se caracterizan por desmotivarse con facilidad, se adaptan a los cambios de planes, tienen tendencia a las adicciones.

### ESTRÓGENOS

Las principales funciones de los estrógenos son:

- Mejorar la calidad de los ojos (presión, color...)
- Hidratar la piel.
- Calcificación de los huesos.
- Vasodilatación.

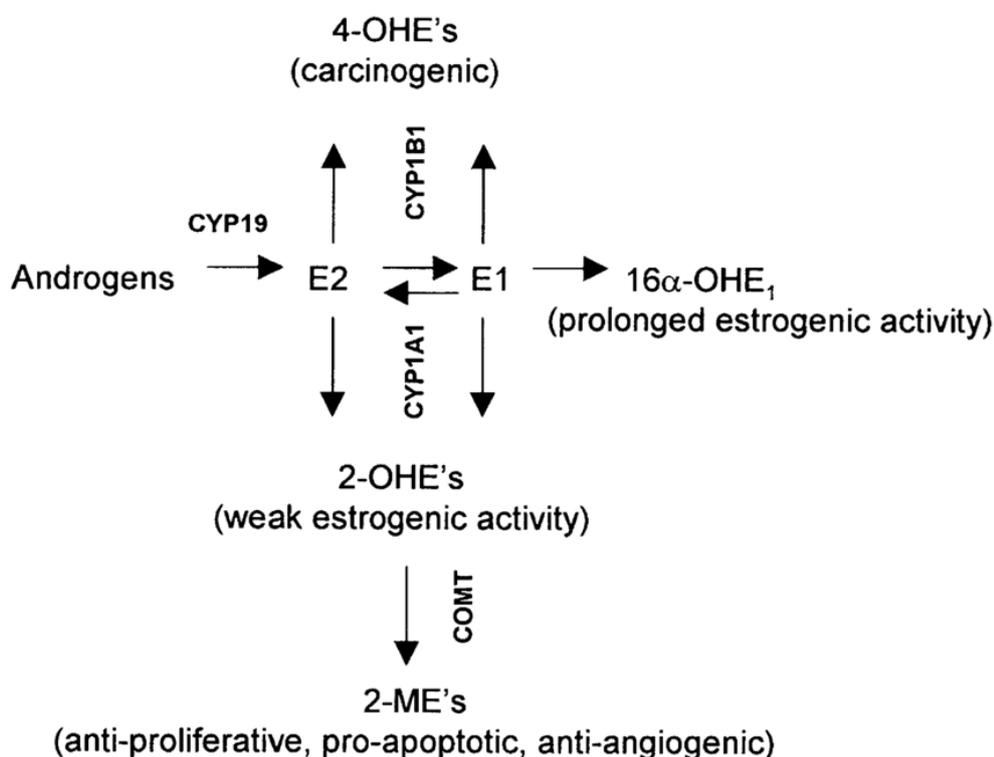
Se metabolizan por 3 vías: Metilación, Sulfatación, Glucuronización. Si cualquiera de estas vías va lenta, se puede producir una acumulación de metabolitos estrogénicos activos o hiperestrogenismo. Y podrán aparecer en:

-Mujeres:

- Síndrome premenstrual, dolor de regla, miomas, endometriosis, mamas fibroquísticas.
- Riesgo de cáncer de útero y mama.
- Dolor de cabeza y migraña. Cansancio, insomnio.
- Dolor articular i muscular, fatiga crónica y fibromialgia.
- Colon irritable y estreñimiento (excepto los días de la regla). Rinitis, sinusitis, alergias primaverales. Eczemas, dermatitis.

-Hombres:

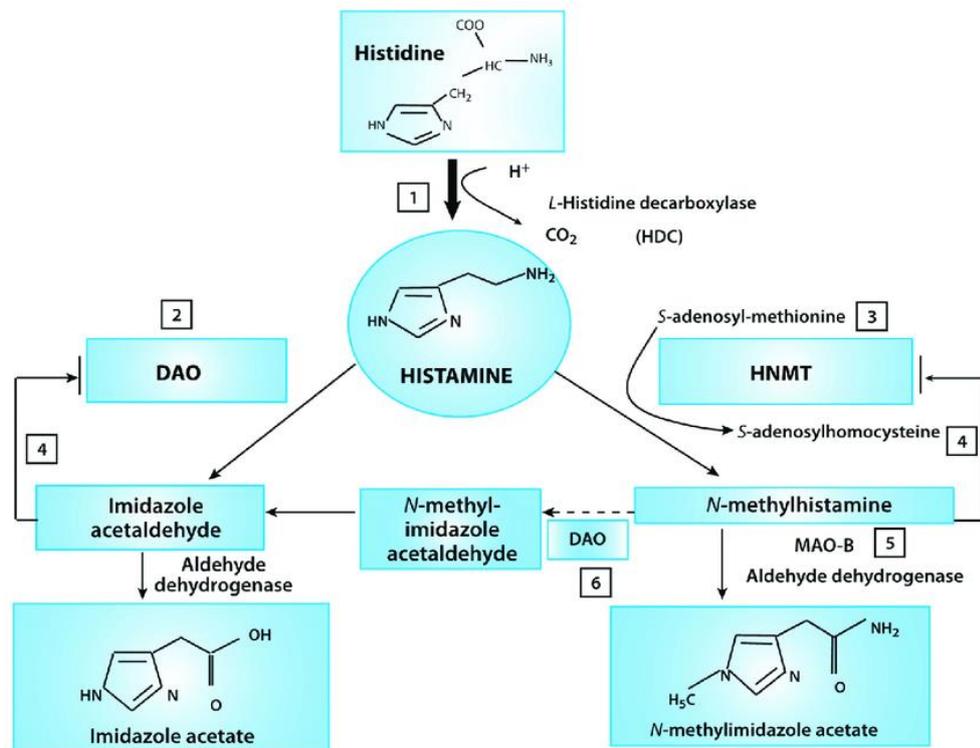
- Exceso de mamas.
- Angustia.
- Caspa, descamación de la piel.
- Varices o varicocele.



Sunyata Smith, Daniel Sepkovic, H. Leon Bradlow, and Karen J. Auborn. 3,3-Diindolylmethane and Genistein Decrease the Adverse Effects of Estrogen in LNCaP and PC-3 Prostate Cancer Cells. January 2009 *Journal of Nutrition* 138(12):2379-85. DOI:10.3945/jn.108.090993

## HISTAMINA

Es una sustancia que se libera en situaciones de estrés y provoca vasodilatación. Está relacionada con la susceptibilidad a sufrir migrañas. En el cerebro, principalmente es metabolizada por la enzima N-metiltransferasa (HMT) y en el resto de los órganos por la DAO (diaminooxidasa).



Tatiana V. Tatarinova. *The Impact of MNRI Therapy on the Levels of Neurotransmitters Associated with Inflammatory Processes. February 2020 International Journal of Molecular Sciences 21(4):1358. DOI:10.3390/ijms21041358*

Si existe un polimorfismo enzimático o tenemos una metilación lenta, se acumulará Histamina en el organismo, ya que se metabolizará muy poco.

Los síntomas que pueden aparecer son:

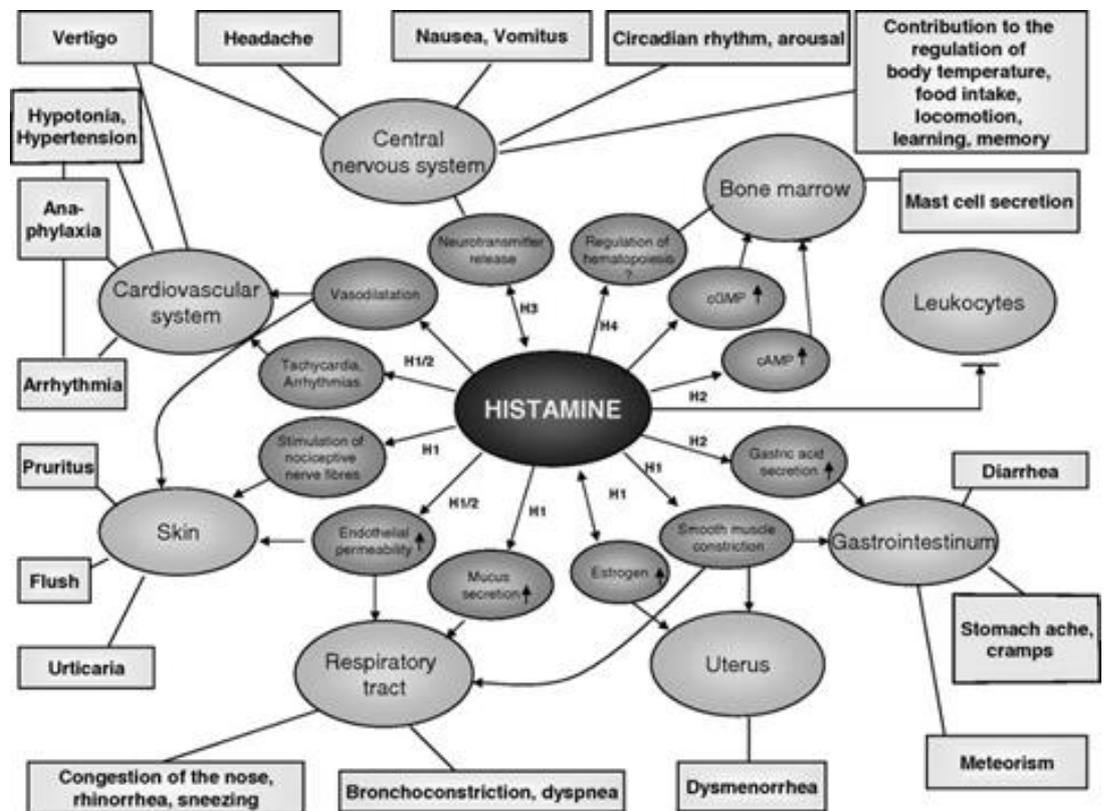
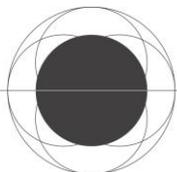


Figure 2: Maintz, L. and Novak, N., 2007. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [online] 85(5), pp.1185-1196. Available at: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/85/5/1185/4633007>>.

En este caso, convendría reducir el consumo de alimentos ricos en Histamina.



GRUPO DE ALIMENTOS	TOMAR CON MENOS FRECUENCIA	EVITAR
<b>CARNES Y AVES</b>	Fiambre de pavo, jamón york y jamón serrano ibérico <b>1 VEZ POR SEMANA MÁXIMO</b>	Embutidos en general ( <u>fuet</u> , chorizo, longaniza, mortadela)
<b>PESCADOS</b>		Pescado azul fresco, congelado o en conserva (salmón, sardinas, atún, emperador) Mariscos Sepia, calamar, pulpo Anchoas Pescados ahumados
<b>HUEVO</b>	Huevo completo <b>2 VECES POR SEMANA MÁXIMO</b>	
<b>CEREALES Y TUBÉRCULOS</b>		
<b>FRUTAS</b>		Fresa, plátano, aguacate, frutas tropicales (papaya, mango) y cítricos (naranja, mandarina, pomelo, kiwi, limón)
<b>VERDURAS Y HORTALIZAS</b>	Setas y champiñones <b>2-3 VECES AL MES</b>	Calabaza, calabacín, berenjena, tomate, pepino, col fermentada, espinacas
<b>LACTEOS, DERIVADOS y SUSTITUTOS</b>	Leche, yogures y postres lácteos, quesos frescos, yogures y bebidas vegetales (avena, arroz, soja) <b>TOMAR SÓLO 1 VEZ AL DÍA</b>	Quesos curados y <u>semicurados</u> , mantequilla, nata, crema de leche y salsas a base de lácteos
<b>LEGUMBRES Y FRUTOS SECOS</b>	Lentejas, garbanzos, judías, guisantes, habas, soja <b>TOMAR SÓLO 1 VEZ POR SEMANA</b>	Tofu y <u>tempeh</u> Todos los frutos secos
<b>BEBIDAS</b>	Té verde	Café, té rojo y negro, zumo de naranja y de tomate, bebidas energéticas y bebidas alcohólicas
<b>CONDIMENTOS</b>		Salsa de tomate Salsa de soja Curry <u>Glutamato monosódico</u> Vinagre Mostaza, canela, nuez moscada, vainilla, anís
<b>DULCES y AZÚCARES</b>		Bollería industrial Mermeladas Cacao y chocolate en todas sus formas

<https://www.innoven.es/blog/53-dieta-baja-en-histamina.html>

## Sulfatación

Esta vía conjuga los metabolitos con compuestos sulfurados. La reacción se cataliza con *Sulfo-transferasas*. El producto resultante es un Sulfato orgánico ionizado, muy soluble en agua, que se excreta por la orina y, algunas veces, por la bilis.

Por esta vía se metabolizan:

Estrógenos, Andrógenos (testosterona, Androstenediona, DHEA), Cortisol, Hormonas Tiroideas, Neurotransmisores (Adr, NorA, Dop, Ser), Histamina, Cumarina.

Colesterol, ácidos biliares. Paracetamol, Aspartamo y otros aditivos alimentarios. Toxinas procedentes de bacterias intestinales. Toxinas ambientales (Bisfenol A).

### Inductores de la sulfatación:

-Alimentación rica en Metionina y Cisteína.

-Evitar niveles excesivos de Molibdeno o vitamina B6 (>100mg/día).

-Consumo en cantidades adecuadas de alimentos ricos en azufre: yema de huevo, pimiento rojo, ajo, cebolla, brócoli y coles de Bruselas.

-Crucíferas (col, coliflor, brócoli), ajo y otras verduras sulfuradas, contienen unos compuestos nombrados Indol-3-carbinol (I3C) y diindolilmetano (DIM) que inducen reacciones enzimáticas que ayudan en la conversión del 17- $\beta$ -estradiol en formas menos activas.

### Cofactores necesarios:

Magnesio, vitamina B6, B9, B12, Molibdeno, MSM, SAME.

### Indicadores de sulfatación lenta:

Los fenoles sientan mal (pepino, cebolla, col rizada, soja, guisantes, aceite de oliva, apio, ajo, café, uvas, cítricos, espárragos, pesticidas).

Aumento de catecolaminas (Dopamina, Serotonina).

Acumulación de hormonas sexuales (en mujeres los estrógenos y en hombres los andrógenos).

Enfermedad inflamatoria intestinal, Colon irritable, Malabsorción e hipoclorhídria (gastrina baja), SQM (Sensibilidad Química Múltiple).

Una disfunción de la vía está asociado a enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer).

## Acetilación

Vía de eliminación del metabolito por adición de un grupo acetil derivado del Acetil-CoA. Reacción catalizada por la enzima *N-acetiltransferasa*.

La Coenzima A se forma en el organismo a partir de ATP, Cisteína y Ácido Pantoténico (B5). Cuando el CoA lleva un grupo acetil, se denomina Acetil-CoA (grupo que se utilizará para la conjugación).

Es la vía principal de degradación de aminas aromáticas, como la Histamina, Serotonina, PABA, Ácido para-amino-salicílico, Anilina y Procaína.

También se eliminan aminas heterocíclicas (carne y pescado la brasa), hidracinas, isoniacida, sulfonamidas, humo del tabaco, gases de escape de los coches...

Es un metabolismo sensible a la variabilidad genética, donde parece que el 50% de la población es acetiladora lenta. Esto supone un mayor riesgo de sobrecarga tóxica y de cáncer de vejiga.

### Nutrientes necesarios:

Cisteína, Metionina.

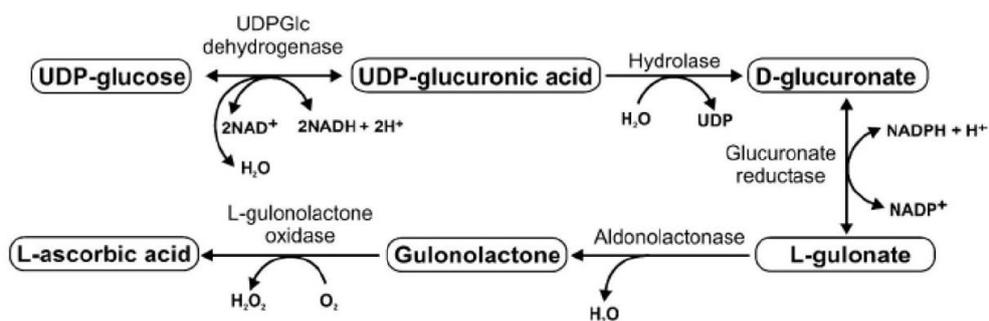
### Cofactores:

Ácido pantoténico (B5), Riboflavina (B2), Vitamina C.

## Glucuronidación

Combinación del metabolito con Ácido Glucurónico mediante la enzima UDPGT (*UDP glucuronil-transferasa*).

El ácido glucurónico proviene de la transformación de la Glucosa en el hígado con la ayuda del NADP<sup>+</sup>. Esta síntesis se ve comprometida en los alcohólicos.

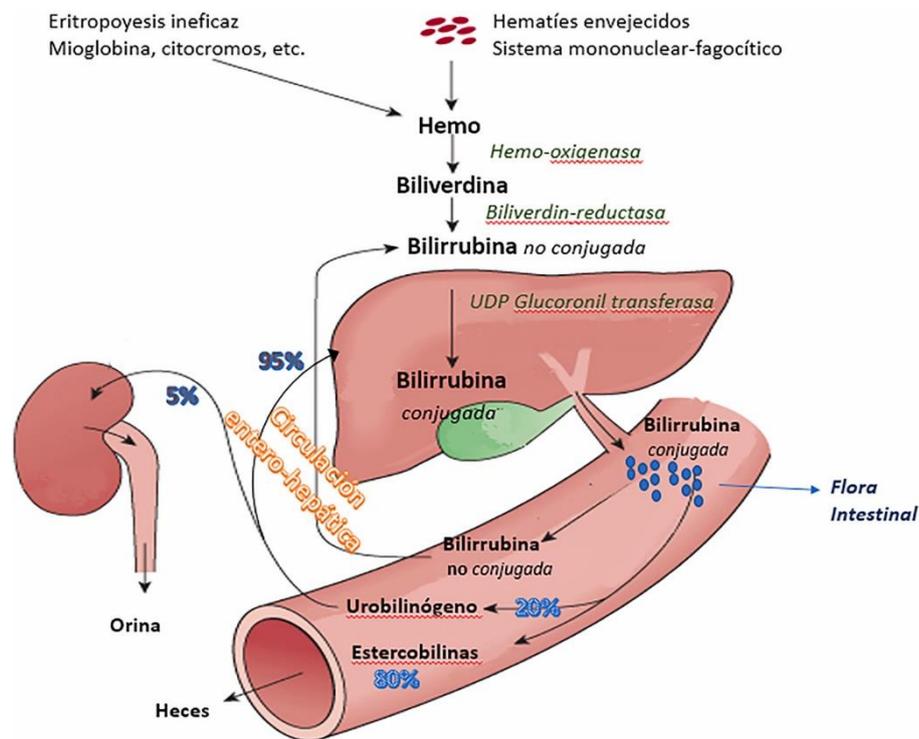


Es una vía de eliminación de toxinas químicas y bacterianas:

Alcoholes, fenoles, enoles, ácido carboxílico, aminas, hidroxiaminas, carbaminas, sulfonamidas y tioles.

El 33% de los fármacos se eliminan por esta ruta: Paracetamol, AINEs, benzodiazepinas. También ácidos biliares, aditivos alimentarios (benzoatos, aspartamo), hormonas sexuales y adrenales (andrógenos, estrógenos, mineralcorticoides y glucocorticoides).

La bilirrubina proveniente de la degradación del grupo Hemo de la hemoglobina, se elimina por glucuronidación.



Guerra-Ruiz, Armando Raúl, Crespo, Javier, López Martínez, Rosa Maria, Iruzubieta, Paula, Casals Mercadal, Gregori, Lalana Garcés, Marta, Lavin Gomez, Bernardo A. and Morales Ruiz, Manuel. "Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. , no. , 2021, pp. 20210016. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0016>

Cuando la enzima UDP glucuronil transferasa se ralentiza, aparece una patología conocida como Síndrome de Gilbert, causando acumulación de los niveles de bilirrubina.

Afecta un 5% de la población y normalmente es asintomática, aunque algunos manifiestan pérdida de hambre, malestar y fatiga (síntomas típicos de una función hepática deteriorada).

Puede haber color amarillento ligero en la piel y en el blanco de los ojos (bilirrubina alta).

Mejora con Metionina en forma de SAME, Magnesio y Vitamina B6.

### Inductores de la Glucuronización:

-Luteolina (flavonoide): apio, tomillo, diente de león, flor del trébol, salvia, pimiento verde y manzanilla.

-Limoneno (monoterpeno): piel de cítricos, aceite de semillas de eneldo, comino de prado.

-Alimentos ricos en azufre.

La expresión de diversas glucuronidasas se ve influenciada por unos correctos niveles de hormona tiroidea T3 y de Vitamina A.

En casos de disbiosis, el aporte de Probióticos evita el aumento de la  $\beta$ -glucuronidasa (enzima producido por la flora patógena proteolítica, que rompe la unión entre el metabolito hepático y el ácido glucurónico).

### Nutrientes necesarios:

Ácido glucurónico- Té kombucha, hojas de alcachofa, manzana, crucíferas, tupinambo.

Suplementos con ácido glucurónico, Calcio-D-gluconato, Sulfato de condroitina y ácido hialurónico.

## Aminoconjugación

Esta reacción se lleva a cabo en la enzima *Aminoacil-transferasa*, que añade un AA al metabolito. Son necesarios cofactores como el Magnesio y las vitaminas B2, B6, B9.

Los principales AA que se utilizan son:

### Taurina

Es un AA no esencial que se fabrica en el hígado a partir de Cisteína y Metionina. Necesita el cofactor Piridoxal-5-fosfato (forma activa de la B6).

Es esencial en niños prematuros y se pierde la capacidad de síntesis con la edad.

Síntomas de déficit de Taurina: Sensibilidad al Cloro, Clorito (lejía), aldehídos, alcoholes, disolventes y amoníaco.

Su conjugación se encarga de biotransformar los ácidos biliares formados en el hígado (ácido cólico y ácido quenodesoxicólico) en sales biliares (agentes emulsionantes de ácidos grasos y acil-glicéridos en el intestino delgado).

### Glicina

Importante para desintoxicar un gran número de fármacos y xenobióticos:

-AAS, simvastatina, ácido valproico, benzoatos (conservantes alimentarios), E-221 (aditivo alimentario), algunos herbicidas e insecticidas, disolventes.

Otros aminoácidos que se pueden conjugar: ornitina, cisteína, arginina, glutamina, serina, prolina.

Si tenemos una disminución de la conjugación con aminoácidos, pueden aparecer:

Hipotiroidismo, artritis crónica, toxemia, enfermedades degenerativas, carcinomas...

## Moduladores

### INDUCTORES FASE II

Crucíferas (brócoli, col, coliflor), Granada, Ajo, Arándanos, Cítricos, Manzanas, Alcaparras.

Té verde, Cúrcuma, Regaliz, Tomillo, Lúpulo, Cardo mariano, Romero, Diente de León, Aswagandha, Bacopa, Esquisandra.

Nueces del Brasil: son ricas en Selenio. Ayudan en la glutatación y sulfatación.

Alcachofa: ayuda en la glucuronización.

Nabos: estimulan la sulfatación.

Pulpo, calamares y sepia: ricos en Taurina. Ayudan en la sulfatación.

#### ACTIVADORES COMT

SAME, Magnesio, L-Dopa, Zinc, Vit B6, B9 y B12 metiladas.

Lecitina como a fuente de fosfatilcolina.

Alimentos ricos en donadores de grupos metilo: cebolla, ajo, crucíferas, alcachofa, zanahoria y remolacha. Té verde.

#### INHIBIDORES COMT

Café y té. Homocisteína. 5HTP, Carencia de Cofactores.

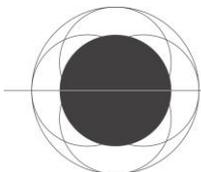
#### ALIMENTOS QUE AYUDAN A REDUCIR LOS ESTRÓGENOS

Infusión para frenar la aromatasas: pasiflora, té verde, canela, regaliz.

Ácidos grasos Omega-3 (pescado azul). Fitoquímicos como el I3C (Indol-3-Carbinol) y DIM (diindolimetano) presentes en las Crucíferas. Estevia natural. Té kombucha. Lignanos (lino, sésamo, chía).

#### SITUACIONES QUE INCREMENTAN LOS METABOLITOS ESTROGÉNICOS ACTIVOS

Obesidad, hipotiroidismo, pesticidas y cimetidina.



## Intervenciones

Hemos visto que el mal funcionamiento de la función hepática será causa directa de acumulación de toxinas en el cuerpo y posible aparición de síntomas como:

- Cansancio, falta de energía.
- Dificultad de concentración, embotamiento, irritabilidad, dolor de cabeza.
- Ictericia y color amarillo del blanco de los ojos. Tendencia a ojeras.
- Trastornos cutáneos, pelo y uñas débiles.
- Digestiones pesadas, hinchazón abdominal, acidez, alteraciones del tránsito intestinal, colesterol elevado, trastornos metabólicos e inmunitarios.

Por lo tanto, es muy recomendable en los casos que exista sintomatología, ¡¡pero también para hacer PREVENCIÓN!!

### ALIMENTACIÓN:

- Alimentos ecológicos, sin tratamiento fitoquímico ni pesticidas. Evitar el alcohol, alimentos procesados, con aditivos alimentarios y con grasas y azúcares modificados.

-Tipo de cocción: es importante el tipo de cocción que se aplica en los alimentos, ya que, con temperaturas altas, se formaran tóxicos potencialmente cancerígenos. Se recomienda evitar los fritos, brasas y microondas. Son más saludables las cocciones al vapor, hervido, plancha y horno a baja temperatura.

-Alimentos antiinflamatorios e inmunoreguladores: Omega-3 del pescado azul, Cúrcuma, Resveratrol, Huevos de calidad (vitamina A).

-Alimentos antioxidantes: Limón, romero, cúrcuma, eneldo.

-Alimentos que aumentan el Ratio 2/16 de metabolitos estrogénicos: Crucíferas (brócoli, col, coliflor, coles de Bruselas). Omega-3 del pescado azul. Lignanos de las semillas de lino, cereales y legumbres.

-Evitar los alimentos con alto contenido en Histamina: conservas de pescado, marisco, queso curado, pescado ahumado, embutido, soja y derivados.

-Ayuno intermitente: depura el organismo ayudando en la movilización y eliminación de toxinas.

-Hidratación: el agua facilita el buen funcionamiento de los órganos emuntorios.

#### HÁBITOS SALUDABLES:

-Evitar el consumo de productos que estén en contacto con plásticos.

-Actividad física diaria y contacto con la naturaleza frecuente.

-Eliminar cualquier foco de humedad en casa.

-Mantener el estrés controlado mediante técnicas de relajación, yoga, mindfulness, ...

- Realizar saunas de forma periódica, para estimular la eliminación de toxinas acumuladas.

#### SUPLEMENTACIÓN:

-Vitaminas metiladas, minerales biodisponibles y antioxidantes (Ubiquinona, Pino marítimo, Cilantro).

-Jarabe multifórmula que active los emuntorios tanto hepático como renal, linfático y dérmico. Incluyendo:

- *Desmodium ascendens* (gran contenido en minerales y ácidos grasos insaturados con acción antiinflamatoria, digestiva y hepatoprotectora).
- Quelador de metales pesados: Chlorella.
- Aminoácidos: colina, cisteína

- Cofactores: Magnesio, Selenio, Zinc, Hierro, Molibdeno.) y antioxidantes (Astaxantina, Carotenoides, Glutati3n, T3 verde, Ar3ndanos).
- Plantas hep3ticas: Cardo mariano (Silimarina), Esquisandra (no en embarazo), Diente de le3n (no en obstrucci3n de v3as biliares), Alcachofa (no en obstrucci3n de v3as biliares).
- Zumo de remolacha y manzana: tienen alto contenido en Folatos.

# Fase III- Eliminación emuntorial

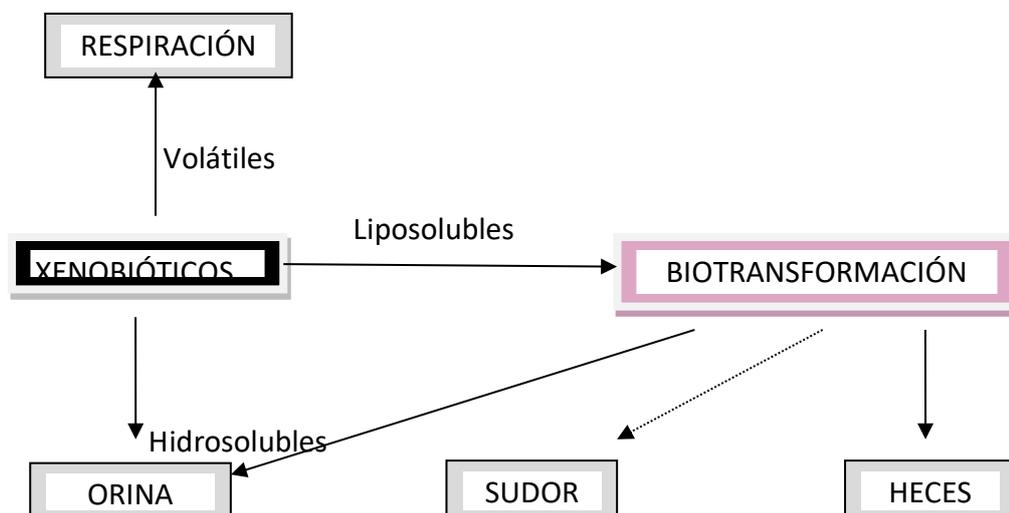
## Introducción

Como hemos podido ver en las dos fases anteriores de Detoxificación, la mayor parte de estas reacciones se ubican en el hígado y se refieren en las enzimas hepáticas.

Una vez se han producido las transformaciones necesarias de los metabolitos en el hígado, será su eliminación del organismo.

Según la naturaleza del compuesto formado, la eliminación se llevará a cabo a través de los riñones o de los intestinos.

No nos podemos olvidar de la piel y de los pulmones como emuntorios.

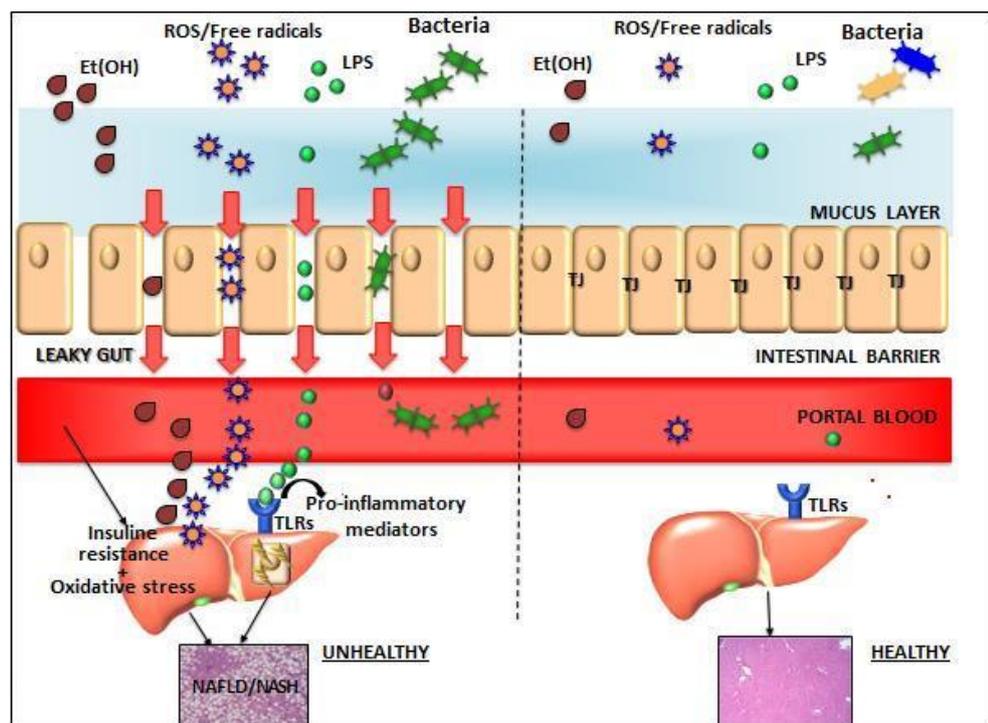


## Detoxificación intestinal

Las toxinas metabolizadas en el hígado se pueden conjugar con sales biliares para ser, posteriormente eliminadas a través del intestino.

Aunque lo veremos con más detalle en clases posteriores, tenemos que conocer la función intestinal en el proceso de desintoxicación.

No tenemos que olvidarnos que la mucosa del tracto gastrointestinal ocupa una superficie de 300-400m<sup>2</sup> y que su revestimiento es el primer punto de contacto para la mayoría de los xenobióticos. Al largo de la vida, este tracto procesa más de 25 toneladas de alimentos, el que representa la mayor carga de antígenos y xenobióticos a la que se enfrenta el organismo.



Poeta, Marco & Pierri, Luca & Vajro, Pietro. (2017). Gut–Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children*. 4. 66. 10.3390/children4080066.

Además, debido a que la mayoría de los fármacos se consumen por vía oral, el tracto gastrointestinal es también el primer contacto del cuerpo con muchos medicamentos. No es extraño, entonces, que el intestino haya

desarrollado un complejo conjunto de sistemas físicos y bioquímicos por la gestión de esta cantidad de compuestos exógenos.

El intestino delgado se encarga, principalmente de la digestión y absorción de nutrientes y el intestino grueso, donde se encuentra una microbiota estable, se encarga de mantener el epitelio intestinal, la capa mucosa y el sistema inmunitario en buen estado. También prepara los restos no absorbidos por su posterior eliminación.

Estas funciones se pueden ver alteradas por diferentes situaciones:

Infecciones intestinales, alteraciones de la flora intestinal normal (disbiosis), consumo de alimentos alergénicos o de compuestos tóxicos, alcohol, medicamentos (principalmente, antiinflamatorios y antibióticos), quimioterapia y radioterapia, entre otros.

*“La muerte empieza en el colon”*, es una frase atribuida al iridólogo y naturópata Bernard Jensen. Suena radical, pero relativamente cierta.

Si los metabolitos y los restos alimentarios permanecen demasiado tiempo en el colon, se transformarán en una fuente de toxinas que contaminará todo el organismo.

#### Evaluación de la salud intestinal:

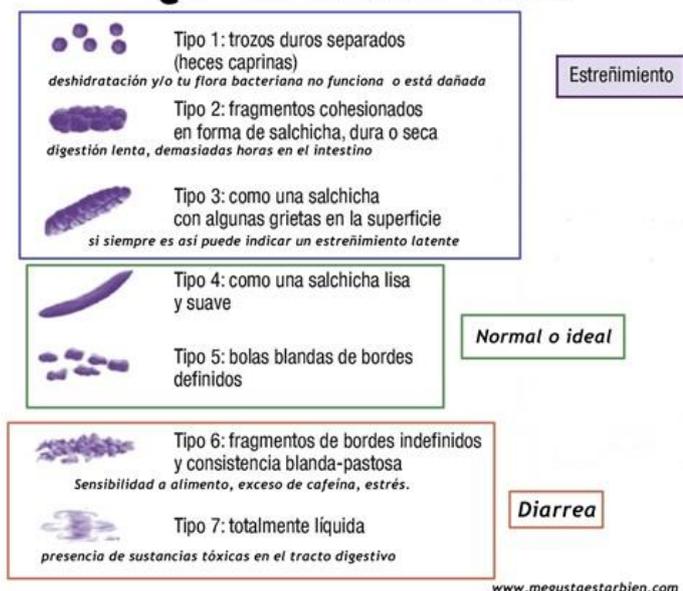
-Regularidad intestinal: es muy común entre la población sufrir alteraciones en el ritmo de las deposiciones. Estreñimientos de 3 días no pueden ser considerados como normales (¡suponen la acumulación de más de 7 comidas!!). Heces desechas y con molestias asociadas también nos pueden indicar una alteración intestinal.

-Alimentación: se tiene que valorar el consumo de productos procesados, con alto contenido en azúcares y grasas modificadas, ricas en sustancias inflamatorias y alergénicas.

-Estado del entorno intestinal (pared intestinal y microbiota): si la pared intestinal está alterada podrán aparecer patologías como Síndrome del

Intestino Irritable, Colitis Ulcerosa, Alergias alimentarias y cutáneas o incluso enfermedades autoinmunitarias. En el caso de alteración de la microbiota, habrá un incremento de patógenos como *Clostridium sp* o *Candida sp*.

## ¿Y tu como vas?

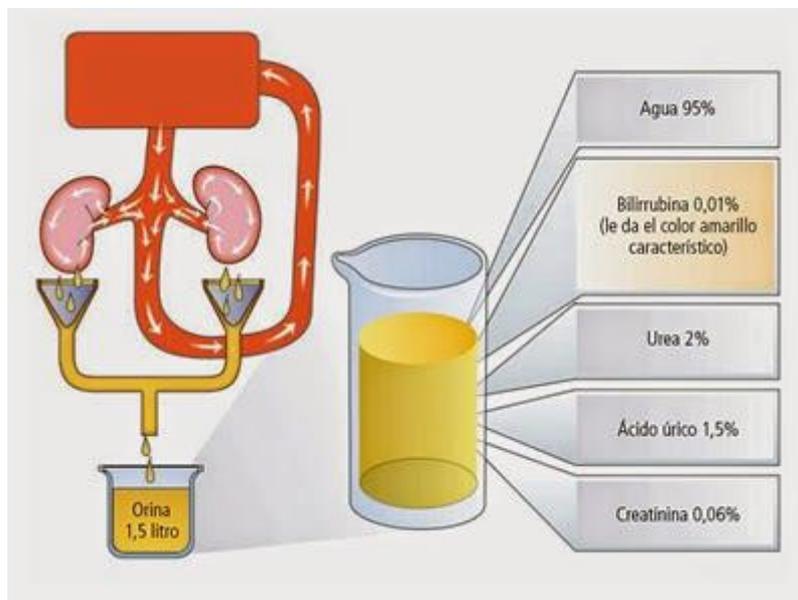


## Detoxificación renal

A través de los riñones solo se excretarán los metabolitos hidrosolubles y serán sensibles al pH que tenga la orina. Variaciones en este pH (debido al tipo de alimentación o hidratación) condicionarán la eliminación de metabolitos más ácidos o básicos.

Los metabolitos liposolubles traspasarán la pared tubular y serán reabsorbidos.

Los riñones son los encargados de filtrar diariamente cerca de 180 litros de fluidos y producen aproximadamente 1,5 litros de orina al día. El pH de la orina puede oscilar entre 4-8.



Existe el principio en ecología que *“la mejor solución para la contaminación es la dilución”*. El agua no sólo sirve como soporte para la transformación de toxinas hidrófilas o neutralizadas, sino que también hay una relación directa entre la cantidad de agua ingerida y la producción de orina y el movimiento de las heces a lo largo del intestino.

Se tendrían que consumir, cada día, al menos 6 vasos de líquido (agua, infusiones) y la cantidad se tiene que aumentar durante el verano, programas de desintoxicación y práctica intensa de ejercicio físico.

## Detoxificación cutánea

Se ha observado que las toxinas y sus metabolitos se depositan en el tejido adiposo, la grasa subcutánea y la piel, en proporción a la cantidad y el tiempo de exposición.

Mediante la excreción a través del sudor, podemos eliminar metabolitos hidrosolubles como el amoníaco o urea y toxinas liposolubles como el DDT, disruptores endocrinos y metales pesados como el plomo y el cadmio.

Las glándulas sudoríparas se clasifican en 2 clases:

-Ecrinas: distribuidas por todo el cuerpo y encargadas de la termorregulación mediante la eliminación de agua y sales minerales.

-Apocrinas: localizadas al cuero cabelludo, axilas y área genital. Encargadas de eliminar los productos de la flora bacteriana cutánea.

Estudios recientes han demostrado que la piel no sólo elimina toxinas, sino que también las puede metabolizar. En células cutáneas como las de Langerhans, queratinocitos, fibroblastos y melanocitos, se expresan enzimas de Fase I y de Fase II y cuentan con un sistema antioxidante.

**Table 1. Drug Metabolizing Enzymes Identified in the Human Skin and the Types of Cutaneous Xenobiotic Reactions Where the Catalysing Function of Enzymes is Involved [2,5,9,11]**

Enzymes	Reaction Type / Main Activity
<b>Phase I Enzymes</b>	<b>Functionalization Reactions-Oxidation, Reduction or Hydrolysis</b>
Main CYPs: 1A1, 1A2, 1B1; 2A6, 2A7, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 2R1, 2S1, 2U1, 2W1, 3A4, 3A5; 4B1 & CYP24; CYP26	Hydroxylation (aliphatic, aromatic); N-hydroxylation; N-oxidation; Oxidative and reductive dehalogenation; O-,N-,S-dealkylation
Flavin-Containing Monooxygenases (FMO): FMO1, 3, 4, 5	Oxidation of substrates containing nucleophilic N-, S-centers
Cyclooxygenases (COX): COX-1, COX-2	Prostaglandin syntheses; COX-2 in disease pathogenesis
Alcohol Dehydrogenase (ADH), Aldehyde Dehydrogenase (ALDH)	Alcohol oxidation
NAD(P)H Quinone Reductase	A direct two-electron reduction of the quinones
Steroid 5-alpha-Reductase	Activation of testosterone to dihydrotestosterone
Esterases/Amidases	Hydrolysis of esters to the parent acid and alcohol molecules
Epoxide Hydrolase (EH)	Hydrolysis
Proteases	Hydrolysis
<b>Phase II Enzymes</b>	<b>Conjugation</b>
Glutathione S-transferase (GST)	Conjugation of a range of electrophilic substrates with the tripeptide glutathione
UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)	Glucuronidation
Sulfotransferase (SULT)	Transformation of sulphate to phenol and amines
N-Acetyltransferase (NAT)	N-acetylation of nitrogen-containing xenobiotics

Zhang, Qian & Grice, Jeffrey & Wang, Guangji & Roberts, Michael. (2009). Cutaneous Metabolism in Transdermal Drug Delivery. *Current drug metabolism*. 10. 227-35. 10.2174/138920009787846350

## Crisis curativa de desintoxicación

Durante el proceso de desintoxicación puede aparecer dolor de cabeza, fiebre, eccemas cutáneos, mucosidad, mal aliento, lengua saburral, mayor sudoración, resfriados, tos, diarrea...

En medicina alopática sería considerada una enfermedad aguda generalmente autolimitada y de corta duración, pero, no son más que

formas de eliminación de las toxinas por vía respiratoria, digestiva, urogenital, dérmica y linfática.

Es interesante no eliminar los síntomas de eliminación, siempre que sean autolimitados en el tiempo, no haya infección y la persona tenga un buen estado de salud.

Consejos de apoyo durante el proceso:

-Alimentación ecológica, aumentar la ingesta de fruta y verdura, limitar el consumo de procesados.

-Ingerir abundante líquido (agua, infusiones). Evitar alcohol, café, estimulantes y tabaco.

-Disminuir el ritmo diario, descansar correctamente y practicar técnicas de relajación.

-Utilizar cosméticos y productos de higiene naturales y de calidad.

## Intervenciones

### Intestinal

-Asegurar una correcta ingesta de fibra, tanto soluble como insoluble. Está contenida en legumbres, avena, semillas, frutas y verduras.

-Probióticos y prebióticos.

-Ayunos (bajo supervisión profesional), hidroterapia de colon, ...

-Plantas laxantes suaves y mucilaginosas: Aloe y Olmo americano.

-Suplementos antimicrobianos y antiparasitarios (en caso de disbiosis): Ácido caprílico, Orégano, Pau d'Arco, Ajo, Extracto de semilla de pomelo, Sello de oro (*Hydrastis canadensis*), Nogal negro, Argila Bentonita, Carbón Vegetal.

-Glutamina: regenera el epitelio intestinal, soporte en la función inmunitaria asociada a mucosas, fuente para la síntesis de nucleótidos, proteínas y amino azúcares.

### Renal

-Suplementos nutricionales con ingredientes diuréticos.

-Uso de plantas diuréticas: nos ayuda a incrementar el flujo de orina sin afectar la eliminación de iones. Tienen una acción suave comparadas con los diuréticos de síntesis.

Se debe tener precaución en el caso de hipertensión o cardiopatías, debido a la posibilidad de descompensación tensional o potenciación del efecto de los medicamentos cardiotónicos.

Las más utilizadas son:

Perejil, Cola de caballo, Diente de león, Ortiga, Apio y Esparraguera.

Té verde (con acción antioxidante), Ulmaria y Zarzaparrilla (con acción diaforética, aumentan la sudoración) y Bardana (con acción laxante suave y diaforética).

El uso de estas plantas está especialmente indicado en:

- Afecciones bacterianas e inflamatorias de la pelvis renal y de las vías urinarias bajas. También se recomienda combinar con plantas de acción antiadhesiva frente patógenos (arándano rojo), antiséptica urinaria (gayuba, enebro, sello de oro, equinácea, extracto de semilla de pomelo). También son de utilidad suplementos como la Vitamina C, probióticos y la D-Manosa.
- Prevención y tratamiento de arena y cálculos urinarios.
- Coadyuvantes del tratamiento de gota o hiperuricemia.

### Cutáneo

-Ejercicio: practicado diariamente, mejora el flujo sanguíneo del tejido adiposo y aumenta la liberación de las toxinas almacenadas. También

promueve la actividad de las enzimas antioxidantes y de la Fase II. Si el ejercicio es cardiovascular también se fomenta la desintoxicación a través de la sudoración.

-Sauna: no sólo favorece la excreción de toxinas a través de la sudoración, sino que también se ha demostrado que moviliza las toxinas desde los tejidos adiposos al torrente sanguíneo. Mejora las funciones antioxidantes y la función endotelial vascular en pacientes con factores de riesgo coronario.

Tener precauciones en pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio reciente o estenosis aórtica grave. No se recomienda en caso de cirugías recientes, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple.

-Plantas diaforéticas: favorecen la sudoración y ayudan en la eliminación de toxinas a través de la piel, incrementando la circulación. Bardana, equinácea, Enebro, Sauce y Saúco.

-Terapias manuales: a través del masaje se puede mejorar la capacidad de los sistemas linfático, cardiopulmonar, hepático, renal e intestinal.

## Bibliografía

### Xenobióticos y hormesis

-Datis Kharrazian. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. Hindawi Publishing Corporation. Autoimmune Diseases. Volume 2014, Article ID 743616, 12 pages.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/743616>.

-Liska DJ. The detoxification enzyme systems. Altern Med Rev. 1998 Jun;3(3):187-98.

-Iovdijová A, Bencko V. Potential risk of exposure to selected xenobiotic residues and their fate in the food chain--part I: classification of xenobiotics. Ann Agric Environ Med. 2010;17(2):183-92.

-F Gil , A Pla. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. J Appl Toxicol. Jul-Aug 2001;21(4):245-55. doi: 10.1002/jat.769.

-Jha P, Sen R, Jobby R, Sachar S, Bhatkalkar S, Desai N. Biotransformation of xenobiotics by hairy roots. Phytochemistry. 2020 Aug;176:112421. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112421. Epub 2020 Jun 4.

-Croom E. Metabolism of xenobiotics of human environments. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;112:31-88. doi: 10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9.

-Peter Spanogiannopoulos, Elizabeth N. Bess, Rachel N. Carmody & Peter J. Turnbaugh . The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nature Reviews Microbiology volume 14, pages273–287 (2016).

-Cano-Sancho, G., & Casas, M. (2020). Interactions between environmental pollutants and dietary nutrients: current evidence and implications in epidemiological research. Journal of Epidemiology and Community Health, jech–2020–213789. doi:10.1136/jech-2020-213789.

### Fase I-reducción, oxidación e hidrólisis

-[https://www.uv.es/jcastell/bioq\\_biol.htm](https://www.uv.es/jcastell/bioq_biol.htm)

-DeAnn J. Liska. The Detoxification Enzyme Systems. *Altern Med Rev* 1998;3(3):187-198.

- MSc. Julio César Rodríguez González, DraC. Idania Rodeiro Guerra. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. *Revista Cubana de Farmacia*. 2014;48(2):495-507.

- DeAnn Liska, PhD, Michael Lyon, MD, and David S. Jones, MD. Detoxification and biotransformational imbalances. *EXPLORE* March 2006, Vol. 2, No. 2.

- P.B. Danielson. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Current Drug Metabolism*, 2002, 3, 561-597.

-Cóppola. F, Nader. J, Aguirre. R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. *Rev Med Uruguay* 2005; 21: 15-22.

- Kulkoyluoglu-Cotul E, Arca A, Madak-Erdogan Z. Crosstalk between Estrogen Signaling and Breast Cancer Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Jan;30(1):25-38. doi: 10.1016/j.tem.2018.10.006.

- Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett*. 2005 Sep 28;227(2):115-24. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007.

- Regina G. Ziegler, Barbara J. Fuhrman, Steven C. Moore, Charles E. Matthews. Epidemiologic Studies of Estrogen Metabolism and Breast Cancer. *Steroids*. 2015 Jul; 99(Pt A): 67–75.

- . Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):384-411. doi: 10.1124/pr.117.014407.

## Fase II

- Amy Yasko. Methylation Pathway Analysis. Neurological Research Institute, LLC. 2014.
- Nancy Mullan, Amy Yasko. Methionine and Methylation: Chicken or the egg. Autism Science Digest: The Journal of Autism One. Issue 01. April 2011.
- Como desintoxicar el organismo. Mikel García Iturroiz. Dossier SM Natural Solutions.
- Ketterer B, Harris JM, Talaska G, et al. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and low level environmental exposure to carcinogens. Nature. 1994;369:154-156.
- Wen W, Ren Z, Shu XO, et al. Expression of cytochrome P450 1B1 and catechol-O-methyltransferase in breast tissue and their associations with breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(5):917-920.
- Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev. Apr 2002;7(2):112-129.
- Zhao J, Agarwal R. Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of silymarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: implications in cancer chemoprevention. Carcinogenesis. 1999;20:2101-8.
- Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, et al. Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress. J Pharm Pharm Sci. 2004;7:274-83.
- Cai YJ, Ma LP, Hou LF, et al. Antioxidant effects of green tea polyphenols on free radical initiated peroxidation of rat liver microsomes. Chem Phys Lipids. 2002;120:109-17.
- Sasaki K, et al. Thyme (*Thymus vulgaris* L.) leaves and its constituents increase the activities of xenobiotic-metabolizing enzymes in mouse liver. J Med Food 2005;8(2):184-189.

-Higdon J. An evidence-based approach to dietary phytochemicals. Stuttgart: Thieme, 2007.

-Grant DM. Detoxification pathways in the liver. J Inher Metab Dis. 1991;14:421-430.

### Fase III

-Abbott A. Ageing: Growing old gracefully. Nature 2004;428:116-118.

-Hagen TM et al. Fate of Dietary Glutathione Disposition in the Gastrointestinal Tract. Am J Physiol 1990;259:G524-9.

-Carlsson-Kanyama A., Ekstrom M.P.: Food and the life cycle energy inputs: consequences of diet and ways to increase efficiency. Ecol Econ. 2003; 44:293-307.

-Saudek CD, Felig P. The metabolic events of starvation. Am J Med. 1976;60:117-126.

-Story J, Furumoto E, Buhman K. Dietary fiber and bile acid metabolism-an update. Adv Exp Med Biol. 1997;427:259-66.

-Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? Cancer Biol Ther. 2006; 5(10):1265-1269.

-Hartmann F, Plauth M. Intestinal glutamine metabolism. Metabolism 1989; 38:18-24.

-O'Keefe SJ. Nutrition and gastrointestinal disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996; 220:52-9.

-Chami F et al. Oregano and clove essential oils induce Surface alteration of *Saccharomyces cerevisiae*. Phytoter Res 2005 May;19(5):405-8.

-José V. Castell. Metabolismo de Fármacos.

-Margaret E. Sears, Kathleen J. Kerr, Riina I. Bray. Arsenic, Cadmium, Lead, and Mercury in Sweat: A Systematic Review. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012: 184745.

-Shi-ShengZhou, Da Li, Yi-Ming Zhou, Ji-Min Cao. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Diabetology&Metobolic Syndrome*. 2012; 4-15.

-Levisky JA, Bowerman DL, Jenkins WW, Karch SB. Drug deposition in adipose tissue and skin: Evidence for an alternative source of positive sweatpatch tests. *ForensicSciInt*. 2000;110:35-46.

-Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. *Am J Med*. 2001;110:118-126.

- Richard Weinshilboum, M.D. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med* 2003; 348:529-537.

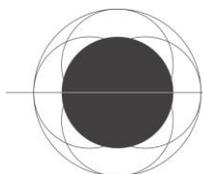
- Gelardi, A., Morini, F., Dusatti, F., Penco, S. & Ferro, M. (2001) Induction by xenobiotics of phase I and phase II enzyme activities in the human keratinocyte cell line NCTC 2544. *Toxicol In Vitro* 15,701-11.

-Zhang, Qian & Grice, Jeffrey & Wang, Guangji & Roberts, Michael. (2009). Cutaneous Metabolism in Transdermal Drug Delivery. *Current drug metabolism*. 10. 227-35. 10.2174/138920009787846350.



# Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

3. Interpretación de  
análisis y parámetros  
hepáticos



# Contenido

Introducción.....	3
Parámetros hepáticos y valores.....	4
Transaminasas.....	4
Fosfatasa alcalina .....	5
$\gamma$ - Glutamil transferasa .....	5
Lactato deshidrogenasa.....	6
Bilirrubina .....	6
Albúmina.....	7
Interpretación .....	8
ALT (GPT) .....	8
AST (GOT).....	8
Fosfatasa alcalina .....	8
GGT.....	9
LDH .....	9
Bilirrubina .....	9
Daño hepatocelular .....	9
Colestasis. Obstrucción biliar .....	10
Otras pruebas analíticas .....	10
Bibliografía.....	11

## Introducción

Para conocer de forma precisa la salud hepática es importante saber interpretar correctamente los valores de los marcadores hepáticos más usados y otras pruebas analíticas más específicas.

En general, un valor aislado no es útil para tener una visión global de la salud hepática. Tenemos que contextualizarlo junto con otros parámetros analíticos, sintomatología de la persona, hábitos de vida, alimentación, calidad del sueño, ...

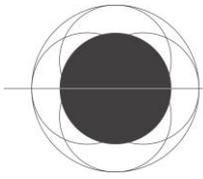
En este tema trataremos los valores más comunes que nos podemos encontrar en un análisis clínico convencional.

También podremos valorar los niveles de vitaminas asociadas a procesos de detoxificación, así como la homocisteína y la creatina para conocer la metilación hepática.

Es importante diferenciar entre:

-Valor normal o convencional: valor de referencia basado en población enferma. Dirigido a detectar una patología.

-Valor funcional: dirigido a promover una salud óptima.



# Parámetros hepáticos y valores

## Transaminasas

Los dos enzimas que tienen mayor valor diagnóstico son:

Alanina aminotransferasa (Glutamil peroxitransferasa)

ALT (GPT), un enzima localizado principalmente en el hígado y exclusivamente citosólico.

Es el más específico de daño hepático o afectaciones de la vesícula biliar, sobretodo de NAFL (hígado graso no alcohólico).

-Valor normal: 5-40U/L

-Valor funcional: 10-30 U/L

Valor elevado en hepatitis aguda viral, colestasis intrahepática.

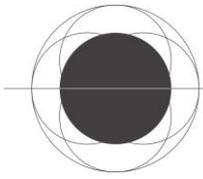
Aspartato aminotransferasa (Glutamil oxidotransferasa)

AST (GOT), localizado en hígado, corazón, riñón y músculos y tiene isoenzimas mitocondriales y citosólicos.

-Valor normal: 5-40U/L

-Valor funcional: 10-30 U/L.

Valor elevado en hepatitis alcohólica, cirrosis, colestasis extrahepática y alteraciones cardiovasculares.



## Fosfatasa alcalina

La FA o ALP (fosfatasa alcalina) es una enzima que está en todo el cuerpo, pero principalmente en el hígado, los huesos, los riñones y el aparato digestivo.

Es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos fosfato. Necesita un pH de 9-10 y es Zinc dependiente.

Está relacionada con los conductos biliares. Los niveles elevados de FA pueden indicar daño en el hígado o enfermedades de los huesos.

-Valor normal: 25-120U/L. En niños en edad de crecimiento puede alcanzar 2x.

-Valor funcional: 70-100 U/L.

Valor elevado en ictericia obstructiva, neoplasias de vías biliares, cirrosis biliar primaria.

Para descartar el origen óseo de su elevación, se puede complementar con la determinación de la 5-nucleotidasa (valor normal <5U/L).

## $\gamma$ - Glutamil transferasa

Enzima localizado principalmente en los hepatocitos. Está implicado en el metabolismo que se genera en los conductos biliares. Es un marcador muy sensible en enfermedad hepática, pero no específico.

-Valor normal: 8-37U/L en hombres y 5-24U/L en mujeres.

Valor funcional: <30 U/L.

Valor elevado en hepatitis vírica, infecciones hepáticas (mononucleosis, citomegalovirus), obstrucción biliar, medicación y alcoholismo.

Su alteración está relacionada con la falta de antioxidantes.

## Lactato deshidrogenasa

Es un enzima que interviene en reacciones metabólicas que conducen a la obtención de energía. Convierte el piruvato en lactato, gracias a la reducción del NADH. El lactato será convertido en glucosa en el hígado.

Está presente en la mayoría de las células del cuerpo, aunque está más presente en el corazón, hígado, músculo, riñones, pulmones y sangre.

Hay diferentes isoenzimas. Las específicas de hígado son LDH 1-5.

-Valor normal: 100-240 U/L.

-Valor funcional: 140-200 U/L.

Aumenta sus niveles en sangre cuando las células han sido dañadas por una enfermedad o lesión (infecciones, infarto, insuficiencia renal, enfermedad hepática, lesión muscular, fractura ósea, cáncer, pancreatitis).

## Bilirrubina

-No conjugada (indirecta)

Es la resultante de degradación del grupo hemo por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, en el bazo. Migra asociada a la albúmina. Es captada por el hígado donde se conjuga.

Está aumentada en enfermedades hemolíticas y en enfermedades del metabolismo de la bilirrubina.

Valor normal: 0,1-1mg/dL.

-Conjugada (directa)

La bilirrubina se conjuga con 2 moléculas de ácido glucurónico y pasa a formar parte de la bilis. Cuando alcanza el intestino, es degradada por la acción de las bacterias, para eliminarse finalmente por las heces.

Los productos de degradación de la bilirrubina confieren a las heces su característico color marrón.

Valor normal: 0-0,3mg/dL.

Valor elevado en colestasis intra y extrahepáticas.

Por lo general, es suficiente con determinar la bilirrubina total sérica, dónde un 5% está conjugada.

Valor normal: 0,1-1,2mg/dL.

Su alteración se asocia a problemas con la glucuronización y causa ictericia.

Es útil en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepáticas, anemia hemolítica y en la obstrucción de los conductos biliares.

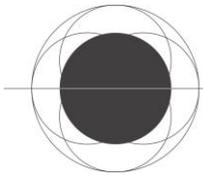
Aparece alterada en el síndrome de Gilbert (patología hereditaria donde existe un defecto en la conjugación de la bilirrubina).

## Albúmina

Es una proteína que se produce en el hígado. Transporta fármacos, hormonas y productos de desecho a través de la sangre.

Un nivel anormalmente bajo es un signo de daño hepático grave, que puede causar acumulación de líquido abdominal (ascitis).

Un estudio del equipo de IDIBAPS, realizado en 2020, describió el efecto antiinflamatorio de la albúmina en las enfermedades hepáticas.



# Interpretación

## ALT (GPT)

-Niveles bajos: déficit de vitamina B6, alcoholismo.

-Niveles altos: daño/disfunción intrahepática. Esteatosis, cirrosis. Obstrucción biliar. Alcoholismo. Mononucleosis. Pancreatitis.

## AST (GOT)

-Niveles bajos: déficit de vitamina B6\*, alcoholismo. Falta de proteínas.

-Niveles altos: Insuficiencia cardíaca, coronopatía. Obstrucción biliar extrahepática. Hepatitis, cirrosis (x100). Polimiositis, daño muscular. Mononucleosis.

\*El déficit de vitamina B6 (alcoholismo, mala nutrición) disminuye los niveles de AST <10.

Si AST es > ALT y GGT, el problema es extrahepático (corazón, vesícula biliar, conducto biliar o páncreas).

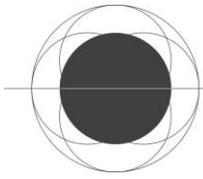
## Fosfatasa alcalina

-Niveles bajos: Déficit de zinc. Baja ingesta de proteínas o grasas. Consumo de estrógenos.

-Niveles altos: Obstrucción biliar. Daño hepático. Intestino permeable. Osteomalacia, enfermedad de Paget, cáncer óseo. Toxicidad farmacológica.

Alteraciones fisiológicas: FA elevada en 3º trimestre embarazo, crecimiento.

FA disminuida en consumo de anticoagulantes.



## GGT

-Niveles bajos: déficit de vitamina B6 y de Magnesio.

-Niveles altos: Obesidad. Alcoholismo. Obstrucción biliar. Esteatosis biliar. Daño hepático. Pancreatitis aguda o crónica. Insuficiencia pancreática exocrina. Intestino permeable o celiaquía. Abuso de paracetamol.

## LDH

Niveles bajos: hipoglucemia (<140).

-Niveles altos: Disfunción hepatobiliar. Enfermedad CV. Anemia (B12, folato, hemolítica). Inflamación inespecífica. Destrucción tisular. Infección vírica. Hipotiroidismo. Disfunción mitocondrial. Cáncer.

## Bilirrubina

-Niveles bajos: insuficiencia en el bazo.

-Niveles altos: Obstrucción biliar. Esteatosis biliar. Estrés oxidativo (más destrucción de hematíes). Daño hepático (aumento de transaminasas). Hemolisis. Síndrome de Gilbert.

## Daño hepatocelular

Alteración de ALT, AST, FA, GGT, Bilirrubina Total y LDH.

-Aumento de ALT y AST <5 veces los valores normales

\*Predominio ALT: hepatitis viral aguda (A, E, EBV, CMV), crónica (C y B) y autoinmune, esteatosis, hemocromatosis, medicamentos/toxinas, enfermedad celíaca.

\*Predominio AST: alcoholismo, esteatosis, cirrosis.

\*No hepáticas: hemólisis, miopatía, enfermedad tiroidea, ejercicio extremo.

-Aumento de ALT y AST >15 veces los valores normales

Hepatitis viral, medicamentos/toxinas, hepatitis isquémica, hepatitis autoinmune, obstrucción biliar aguda.

-Aumento de GGT >4-5 veces los valores normales

Posible hepatitis o pancreatitis.

## Colestasis. Obstrucción biliar

Obstrucción biliar actual: Bilirrubina total >1,2.

Obstrucción biliar: Fosfatasa alcalina >100 y Gamma-GT >30.

Conducto biliar afectado: Fosfatasa alcalina y GGT aumentan más que ALT.

## Otras pruebas analíticas

- Metales pesados: Mineralograma del pelo.
- Ácidos orgánicos en orina: la detección de estos intermediarios metabólicos (producción energía, desintoxicación, ruptura de NT, actividad microbiana intestinal), nos permite evaluar el crecimiento microbiano, inhibición metabólica, déficit de nutrientes, acumulación tóxica o efecto de fármacos.
- Alérgenos específicos: IgE y IgG en sangre.
- Estrógenos: Ratio 2/16 hidroxiestrona en orina. Indicador de riesgo a predisposición a futuras alteraciones (cánceres hormonales, osteoporosis).
- Test detox y test de polimorfismos genéticos: indicarán si el metabolismo es lento, intermedio o ultrarrápido.

## Bibliografía

-Gen-T. Medicina Genómica, Farmacogenómica y Biotecnología de la Salud. Enero 2013. No 9.

-Moreno. A, González. L, Mendoza-Jiménez. J, García-Buey. L, Moreno. R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. An. Med. Interna. Vol.24. No 1, pp.38-46, 2007.

-Edoardo G. Giannini, Roberto Testa, and Vincenzo Savarino. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005 Feb 1; 172(3): 367-379.

-Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood test. Gut 2018;67: 6-19.

-Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver. Am J Gastroenterol 2017; 112:18–35; doi: 10.1038/ajg.2016.517; published online 20 December 2016.

- Zhang HX, Xu XQ, Fu JF, Lai C, Chen XF. Predicting hepatic steatosis and liver fat content in obese children based on biochemical parameters and anthropometry. Pediatr Obes. 2015 Apr;10(2):112-7. doi: 10.1111/ijpo.232. Epub 2014 Jun 5.

- Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, Lundbom N, Rissanen A, Ridderstråle M, Groop L, Orho-Melander M, Yki-Järvinen H. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology. 2009 Sep;137(3):865-72. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005. Epub 2009 Jun 12.

- Christina Levick. How to interpret liver function tests. South Sudan Medical Journal. 2017 May;10(2):40-43.

- Bendezú García RÁ, Casado Martín M, Lázaro Sáez M, Patrón Román GÓ, Gálvez Miras A, Rodríguez Laiz GP, González Sánchez M, Vega Sáenz JL. Liver enzymes elevation: etiologic study and efficiency of a single-act office visit. Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug-Sep;36(7):450-6. doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.05.002. Epub 2013 Jul 12.

-J. Sánchez Rodríguez, E. Soriano Suárez, R. Girona Bastús, P. Pérez Muñoz y C. Viñets Gelada. ¿Por qué aumentan las fosfatasa alcalinas? Aten Primaria 2002. 15 de marzo. 29 (4): 241-245.

-Matus. G, Romero. L, Luqueno. OI et al. Las funciones metabólicas, endocrinas y reguladoras de la expresión genética del lactato. Rev. Fac. Med. (Méx.) vol.63 no.5 Ciudad de México sep./oct. 2020 Epub 05-Mar-2021.

- Guerra-Ruiz, A., Crespo, J., López Martínez, R., Iruzubieta, P., Casals Mercadal, G., Lalana Garcés, M., Lavin Gomez, B. and Morales Ruiz, M. (2021) Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática: . Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio, Vol. 2 (Issue 3), pp. 362-372.  
<https://doi.org/10.1515/almed-2021-0016>

-Casulleras M, Flores-Costa R, Duran-Güell M, Alcaraz-Quiles J et al. Albumin internalizes and inhibits endosomal TLR signaling in leukocytes from patients with decompensated cirrhosis. Science Translational Medicine 21 Oct 2020: Vol. 12, Issue 566, eaax5135. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax5135

-Taller de análisis clínicos en oficina de farmacia. Ariadna Hernández (farmacéutica PNIE especialista en análisis clínicos). Berga, junio 2021.



# Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

4. Patología y casos  
prácticos

# Contenido

Introducción.....	3
Patologías .....	4
Disrupción endocrina .....	5
Síndrome de respuesta inflamatoria crónica.....	7
Esteatosis hepática no alcohólica .....	8
Cálculos biliares.....	10
Hormesis.....	11
Recomendaciones integrativas.....	14
Biotoxinas .....	14
Hígado graso no alcohólico.....	14
Cálculos biliares.....	15
Casos prácticos.....	15
Caso 1 .....	15
Caso 2 .....	16
Caso 3 .....	16
Bibliografía.....	17

## Introducción

Las alteraciones hepáticas suelen manifestarse con síntomas claros, aunque, en algunos casos, los síntomas pueden estar enmascarados junto con otros desequilibrios.

Incluso la manifestación de otra patología puede focalizarse en el hígado, aunque su origen no esté en este órgano.

Desde la oficina de farmacia se pueden cribar síntomas que indiquen un desequilibrio incipiente, pero cuando los síntomas se entremezclan, siempre será recomendable acudir a un especialista.

A continuación, exponemos patologías frecuentes que pueden orientarnos en el origen de estas alteraciones.

## Patologías

En general, los síntomas que pueden aparecer en toxicidad por xenobióticos son:

- Fatiga crónica. Debilidad.
- Afectación de la memoria. Dificultad de concentración. Enfoque mental. Disminución aprendizaje. Migraña. Dolor de cabeza. Sensibilidad a la luz.
- Mayor sensibilidad a productos químicos.
- Dolor articular. Dolor muscular. Calambres.
- Hipersensibilidad en la piel.
- Respiración entrecortada. Congestión en los senos.
- Tos persistente. Sed excesiva. Confusión.
- Alteraciones del apetito. Dificultad en la termorregulación. Escalofríos. Aumento de la frecuencia urinaria.
- Ojos rojos. Visión borrosa. Sudores nocturnos. Cambios de humor. Escozores. Gusto metálico.
- Dolor abdominal. Diarrea. Entumecimiento.
- Desorientación.
- Electricidad estática. Vértigo.

**Se puede confirmar la intoxicación cuando existen 8 o más de estos síntomas.**

Ésta dependerá de:

- Tipo de sustancia
- Cantidad y tiempo de exposición. La toxicidad puede ser aguda (DL50) o crónica (tumores, úlceras, irritaciones...).
- Vía de entrada o tipo de exposición

-Capacidad de persistencia en el ambiente: los compuestos más persistentes son bioacumulativos.

-Individuo: son más vulnerables los niños, embarazadas, ancianos y personas con patologías existentes.

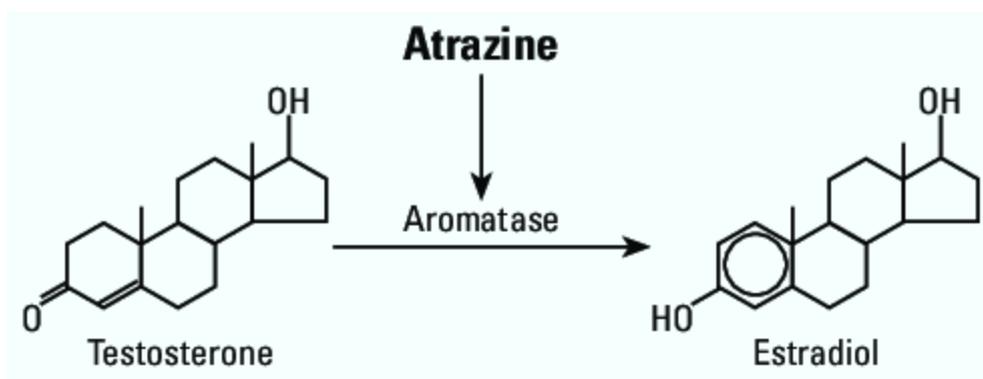
## Disrupción endocrina

Hay xenobióticos que se unen a receptores específicos de hormonas y pueden mimetizar la acción de éstas dentro de las células o interferir en su acción.

Otros disruptores pueden enviar mensajes celulares a través de diferentes proteínas que, indirectamente, activan genes y alteran el crecimiento y la división celular. Esta acción está implicada en la proliferación de tejido neoplásico mamario.

Algunos de estos disruptores son:

Pesticidas (atrazina, glifosato), PCB, fitoestrógenos (genisteína, cumestrol,  $\beta$ -sitosterol).



*Hayes, Tyrone & Stuart, A & Mendoza, Magdalena & Collins, Atif & Noriega, Nigel & Vonk, Aaron & Johnston, Gwynne & Liu, Roger & Kpodzo, Dzifa. (2006). Characterization of Atrazine-Induced Gonadal Malformations in African Clawed Frogs (*Xenopus laevis*) and Comparisons with Effects of an Androgen Antagonist (Cyproterone Acetate) and Exogenous Estrogen (17 $\beta$ -Estradiol): Support for the Demasculinization/Feminization Hypothesis. Environmental health perspectives. 114 Suppl 1. 134-41. 10.1289/ehp.8067.*

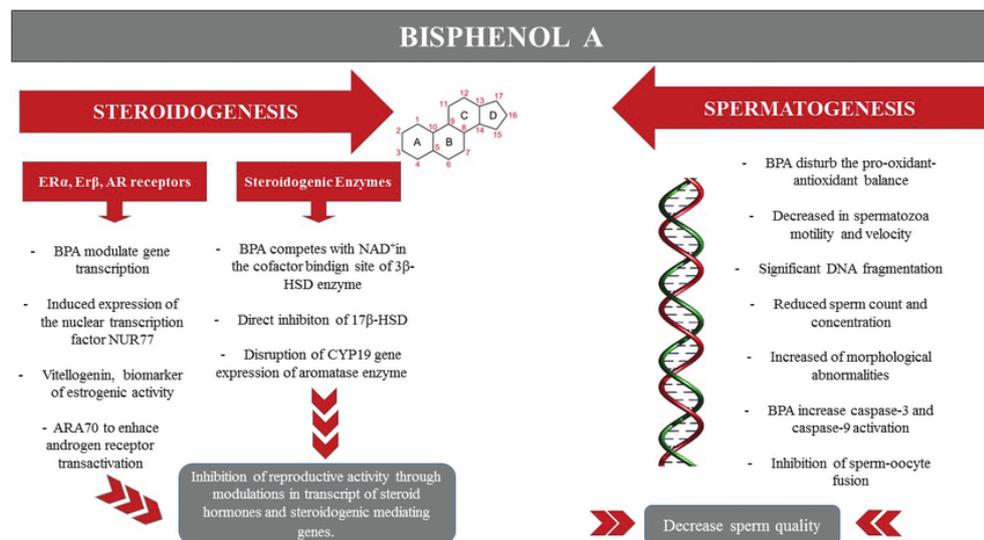
Existen varios estudios ambientales y epidemiológicos que confirman el incremento de anomalías reproductivas y algunos cánceres hormono-dependientes, como consecuencia de la introducción de determinados químicos sintéticos a partir de 1940.

El bisfenol A (prohibido en Europa en la actualidad) también:

-estimula y desplaza la respuesta inmunitaria hacia un perfil Th1.

-Induce la prolactina.

-Puede alterar la unión de la tiroxina con su receptor.



Jambor, Tomáš & Jana, Bistáková & Greifová, Hana & Tvrdá, Eva & Lukac, Norbert. (2017). Male Reproduction: One of the Primary Targets of Bisphenol. 10.5772/intechopen.68629.

## Síndrome de respuesta inflamatoria crónica

Síndrome que aparece después de la exposición crónica a:

-edificios dañados por el crecimiento de microorganismos residentes (bacterias, mohos, micobacterias, actinomicetos).

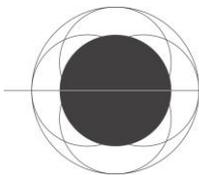
-consumo de alimentos contaminados por hongos, ya sean cereales (sobre todo maíz), frutos secos, semillas, especias o carne de animales alimentados con cereales contaminados.

Es un síndrome similar al conocido como “síndrome del edificio enfermo”.

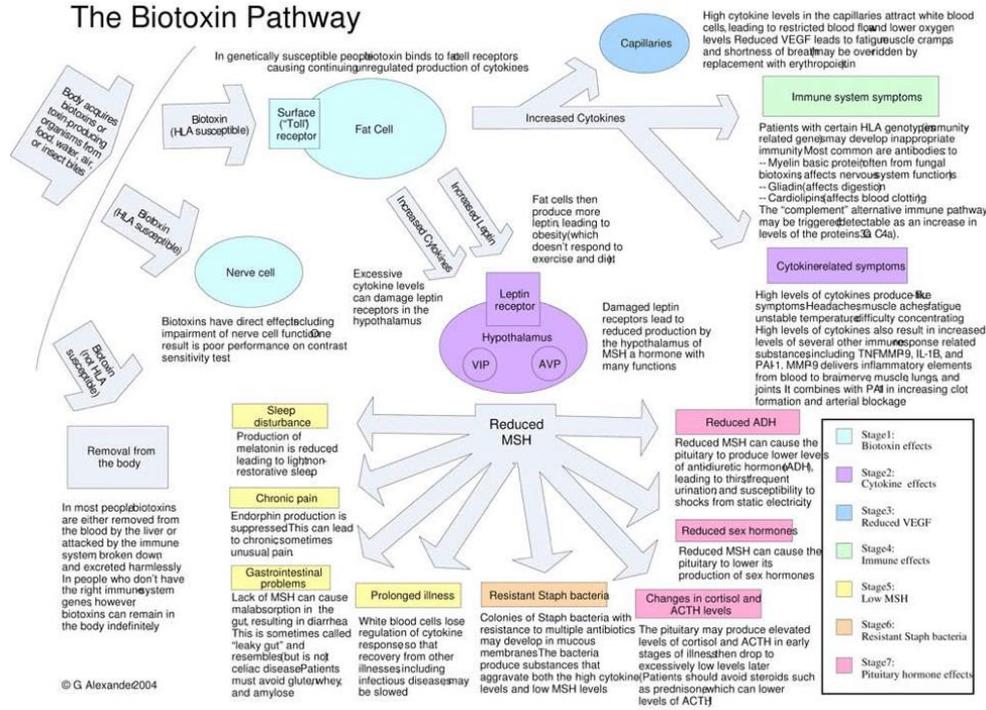
Es frecuente el mal diagnóstico de esta patología, ya que incluye síntomas como la pérdida de memoria, desórdenes del comportamiento, fatiga...causados por la activación del sistema inmune innato.

Estos microorganismos producen biotoxinas que activan el sistema inmune, causando:

- Síntomas agudos: cansancio, irritación de mucosas, alteraciones gastrointestinales.
- Síntomas a largo plazo: resistencia a la leptina, fibrosis y problemas de coagulación, dolor hipóxico, biofilm bacteriano resistente a los antibióticos, disminución de la hormona antidiurética.



## The Biototoxin Pathway



<https://richmondfunctionalmedicine.com/mold-related-biototoxin-illness-part3/>

## Esteatosis hepática no alcohólica

Se trata de una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, debida a un incremento en la entrada en el hígado y/o un aumento de la síntesis hepática. En concreto, más del 5% de hepatocitos contiene gotas de triglicéridos.

Esta esteatosis puede evolucionar hasta una cirrosis (muerte de los hepatocitos, que son substituidos por tejido conjuntivo) o incluso con cáncer hepático.

Algunas causas que pueden promover la esteatosis hepática son:

Desórdenes nutricionales (ingesta de grasa industrial), infecciones, tóxicos y dietas ricas en carbohidratos y azúcares, especialmente fructosa.

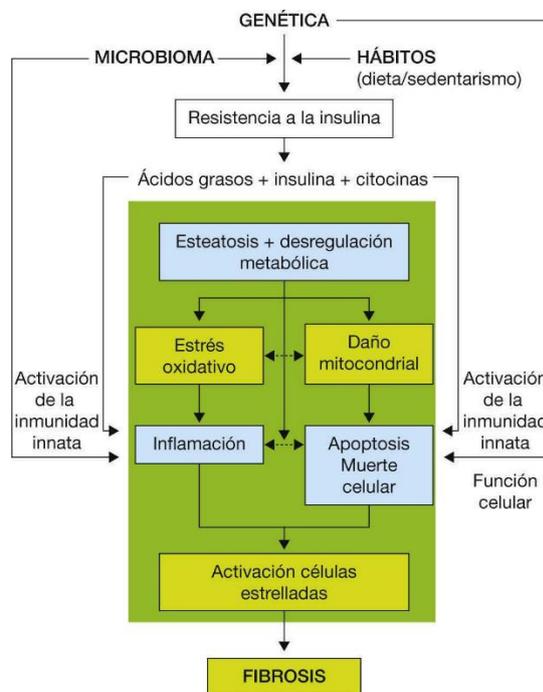
A diferencia de la glucosa, nuestro organismo no está preparado para la absorción de cantidades elevadas de fructosa, presente en productos industriales.

La fructoquinasa es una enzima que transforma toda la fructosa en grasa y acelera su acumulación en el hígado. Este proceso requiere energía y se genera ácido úrico como resultado.

La acumulación de grasa en el hígado puede originarse por:

- 1- Consumo excesivo de alimentos o productos con grasa de mala calidad. Esta se absorbe en el intestino y se transporta por los quilomicrones.
- 2- Lipólisis o liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. Este proceso se puede activar cuando se hipertrofian los adipocitos hasta sobrepasar su límite. Generando, paralelamente, una reacción inmunitaria y una inflamación de bajo grado.
- 3- Lipogénesis o síntesis de ácidos grasos, debido a un consumo excesivo de hidratos de carbono o azúcares que acabar causando una resistencia a la insulina. El hígado puede continuar captando glucosa independientemente de la insulina, de manera que, la llegada de glucosa activará la síntesis de triglicéridos.

En los pacientes con esteatosis no alcohólica y en obesos con hiperinsulinemia, se ha observado un incremento de la lipogénesis, así como de la  $\beta$ -oxidación y de la producción de VLDL.

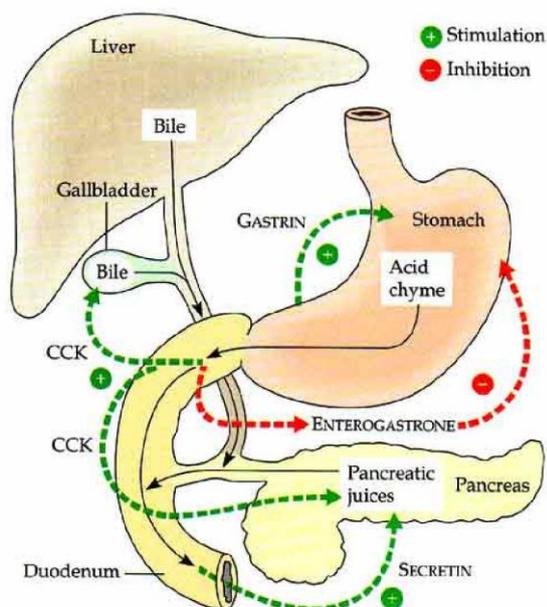


## Cálculos biliares

Recordatorio:

La bilis es la encargada de emulsionar las grasas y de mantener la actividad de las lipasas. Tiene un importante efecto antibiótico.

Su contracción y vaciamiento (efecto colagogo) se estimula mediante la acción de la colecistoquinina (CKK) secretada en el duodeno.



Ingerir alimentos de forma frecuente (cada 2-4h) estimula la liberación de enzimas y bilis. Con el tiempo, puede favorecer la sedimentación de partículas en la vesícula y una futura aparición de cálculos biliares.

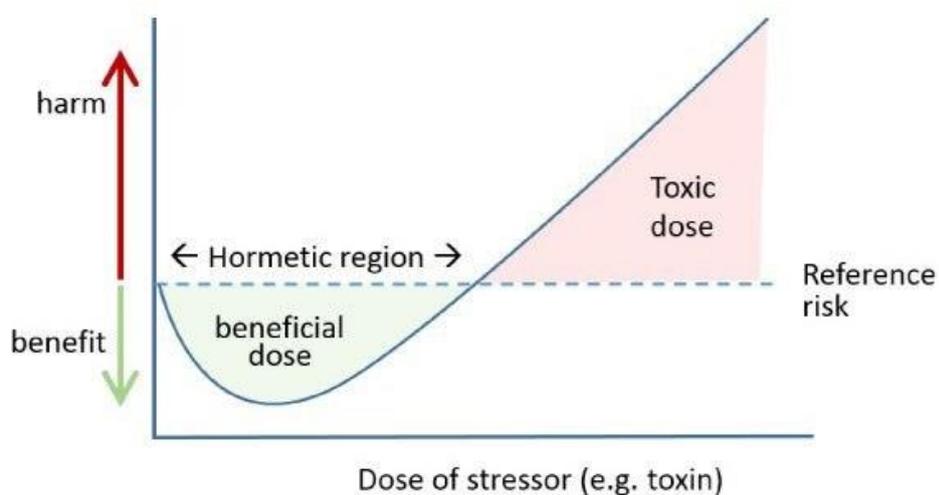
Estos cálculos pueden ser indoloros o dificultar el vaciamiento de la vesícula. Es cuando aparecen síntomas como: eructos, náuseas y/o vómitos. Falta de hambre (sobre todo de grasas). Gases sin olor (efecto de las bacterias productoras de metano, presentes en el intestino delgado). Dolores postprandiales en la zona hepática. Ictericia. Síntomas de toxemia (la bilis favorece la eliminación de toxinas transformadas por el hígado).

Los cálculos pueden quedarse en la vesícula biliar, pasar al interior de las vías biliares, obstruir el conducto cístico, el colédoco o la ampolla de Vater.

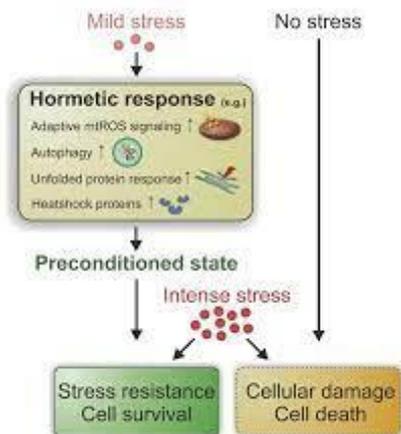
La mayoría de los cálculos biliares es por exceso de colesterol, pero también se pueden cristalizar compuestos de calcio o bilirrubina.

## Hormesis

Se define como una respuesta adaptativa de las células y los organismos a un estrés moderado (generalmente intermitente).

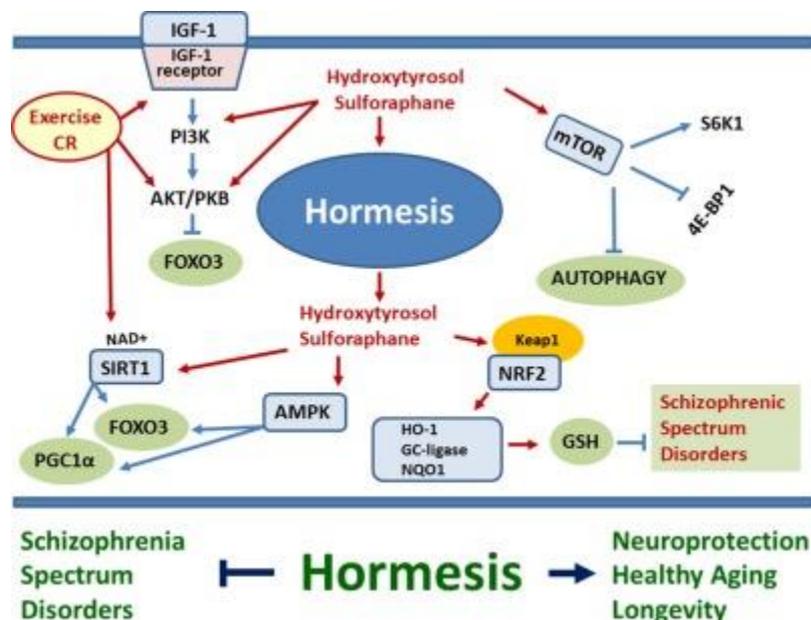


Factores horméticos: ejercicio físico, ayuno intermitente, estimulación cognitiva, cambio de temperatura, exposición a ciertos fitoquímicos.



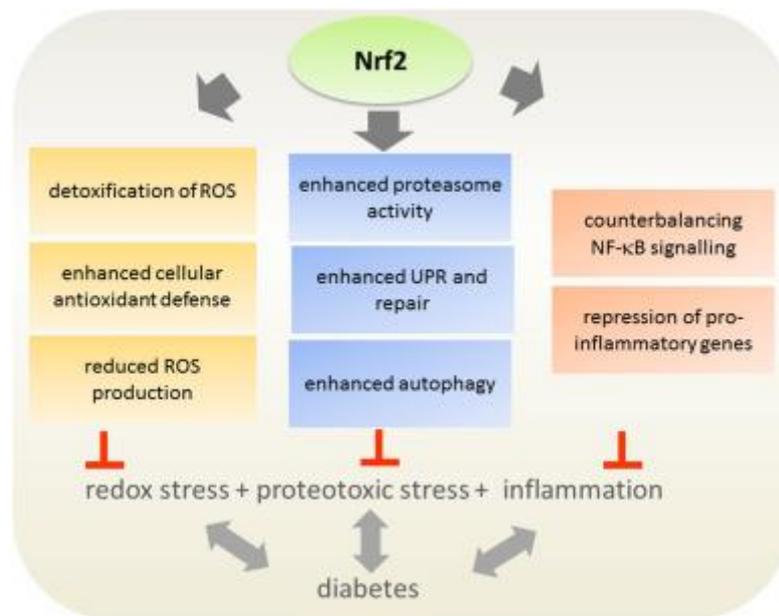
Se activan enzimas y factores de transcripción (quinasas, CREB, FOXO3, NRF2, desacetilasas) que sintetizan:

- proteínas protectoras y de restauración, factores de crecimiento, enzimas antioxidantes, proteínas de choque térmico o chaperonas, proteínas mitocondriales y reguladoras del calcio.



Ante una agresión celular, se activa, principalmente, el gen NrF2. Se trata de una proteína reguladora de los genes involucrados en la producción de numerosas

enzimas antioxidantes capaces de neutralizar ROS, en la reparación de proteínas y en el control de la inflamación.



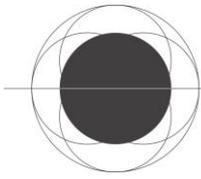
Se estimula su activación con:

Ayuno, actividad física, alimentos como las espinacas, kale, aceitunas, té verde, brócoli, col, coliflor. También la planta ayurvédica Terminalia chebula o el ácido alfa lipoico, sulforafano. ...

Existen situaciones dónde hay presencia de inflamación que promueven el bloqueo del gen Nrf2. De manera que, tendremos comprometida la detoxificación emuntorial.

Es común en casos con permeabilidad intestinal, disbiosis, SIBO o infección vírica.

Será necesario mantener la matriz extracelular sin residuos inflamatorios para garantizar una correcta función hormética.



# Recomendaciones integrativas

## Biotoxinas

### 1-Minimizar la exposición a toxinas:

Alimentación ecológica, consumir agua filtrada, evitar el consumo de plásticos, mantener los utensilios de cocina en buenas condiciones, usar productos de limpieza naturales, usar cosméticos de calidad, evitar la contaminación urbana, evitar ambientes húmedos y poco ventilados.

### 2-Suplementación:

-tratar biotoxinas y biofilm: Clorella (1-3g/d), trifala, lactoferrina, AE tomillo, bálsamo de Perú y clavo. Antioxidantes (glutatión, vitaminas A, C y E, Melatonina, coenzima Q10).

-recuperar neuropéptidos: sol, ayuno intermitente, alimentación de calidad, relaciones sociales, meditación, sauna, ejercicio.

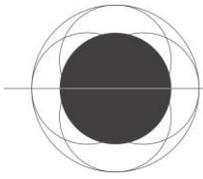
-normalizar citoquinas: inducción de linfocitos Treg (vitamina A, probióticos), omega-3, curcumina, resveratrol.

## Hígado graso no alcohólico

1-Evitar la ingesta de productos industriales ricos en fructosa y grasas procesadas.

2-Sincronizar el ritmo circadiano entre los niveles de insulina y otras hormonas con las comidas. Se ha comprobado que restringir las ingestas a una ventana de máximo 10-12 horas coordinadas con la luz del día, tiene un efecto protector sobre el desarrollo de esteatosis hepática.

3-Restringir los carbohidratos por la noche y aumentar la ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados.



## Cálculos biliares

1-Una cucharada sopera de aceite de oliva y una cucharada sopera de zumo de limón o vinagre de manzana, en ayunas.

2-Jarabe de hierbas amargas.

3-En caso de extracción de la vesícula biliar, suplementación con enzimas y bilis.

## Casos prácticos

### Caso 1

Una mujer de 30 años nos pide un antiinflamatorio para sus dolores de regla. Le hacemos preguntas para conocer sus períodos menstruales, la calidad del sueño, el estrés, otras patologías que sufra, y nos comenta que:

- Lleva un ritmo de vida bastante acelerado y le cuesta descansar bien por las noches.
- sufre rinitis i alergia primaveral.
- Acostumbra a tener síndrome premenstrual y dolor de cabeza días antes de la menstruación.

#### PROPUESTA:

Se trata de una mujer metiladora lenta con acumulación de estrógenos después de la ovulación. Su descanso es de mala calidad, de manera que, no podrá realizar correctamente la detoxificación hepática nocturna.

#### Tratamiento integrativo:

- Alimentación antiinflamatoria: pescado azul, semillas de sésamo, nueces, cúrcuma.
- Alimentos ricos en Magnesio y donadores de grupos Metilo (cebolla, ajo, crucíferas, alcachofa, zanahoria y remolacha. Té verde).
- Suplementación: plantas detoxificantes hepáticas. Melatonina. Control del estrés.

## Caso 2

Un chico de 20 años nos consulta sobre su estado de salud. No se termina de encontrar bien y busca una solución natural efectiva, ya que lleva mucho tiempo con tratamiento antihistamínico, corticosteroide y antibiótico.

Nos cuenta que de siempre ha sufrido infecciones de repetición del aparato respiratorio (bronquitis, sinusitis, rinitis...).

Para tener una visión más integrativa de su salud, le preguntamos sobre antecedentes importantes y su entorno.

Descubrimos que es celíaco y que se alimenta habitualmente con maíz y productos elaborados con harina de maíz.

Nos comenta que vive en una casa antigua con humedades en algunas zonas.

### PROPUESTA:

Sufre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Crónica, debido a la posible intoxicación por hongos (Biotoxinas) presentes en las humedades de la casa y en los alimentos de maíz.

### Tratamiento integrativo:

- Regular el sistema inmunitario a través de los intestinos (Glutamina).
- Solucionar las humedades de la casa
- Alimentación con maíz ecológico o otros cereales sin gluten.

## Caso 3

Un cliente de 60 años, habitual de la farmacia, viene a buscar su medicación habitual para el colesterol, hipertensión arterial, hiperuricemia y EPOC. Nos comenta que últimamente está notando que la medicación no le siente bien.

Por los síntomas que nos describe, tiene muchas probabilidades de Reacción Adversa a Medicamentos.

Sus hábitos de vida no son muy saludables, ya que: consume alcohol, fuma, es sedentario y su alimentación incluye carne de cerdo, embutidos, snacks y bollería industrial.

#### PROPUESTA:

Nuestro cliente se está intoxicando con su medicación, debido a un enlentecimiento de la Fase I de detoxificación hepática. Los CYPs están inhibidos por los hábitos de vida que sigue y su posible competitividad con los medicamentos.

#### Tratamiento integrativo:

- Reeducación en hábitos de vida: fruta, verdura, pescado, huevos, legumbres. Limitar el alcohol, tabaco, grasas industriales y alimentos procesados.
- Sugerir la realización de una prueba para identificar los polimorfismos hepáticos (Detoxgenes).
- Suplementación para ayudar la Fase I: plantas amargas, cofactores implicados (vitaminas y minerales).
- Plan integrativo para mejorar el síndrome metabólico: ejercicio, biorritmos, sueño...

## Bibliografía

-C. Frye, E. Bo, G. Calamandrei, L. Calzà et al. Endocrine disrupters: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behavior and neuroendocrine systems. *Neuroendocrinol.* 2012 January ; 24(1): 144–159. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x.

- Olea N., Fernández M.F., Araque P., Olea-Serrano F.. Perspectivas en disrupción endocrina. *Gac Sanit [Internet].* 2002 Mayo [citado 2021 Sep 16] ; 16( 3 ): 650-656. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112002000300010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000300010&lng=es).

-Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro.* 2006 Mar;20(2):187-210. doi: 10.1016/j.tiv.2005.06.048. Epub 2005 Nov 11.

-Agathokleous E, Calabrese EJ. Hormesis: The dose response for the 21st century: The future has arrived. *Toxicology.* 2019 Sep 1;425:152249. doi: 10.1016/j.tox.2019.152249. Epub 2019 Jul 19.

-Okugbe E. Ohore, Songhe Zhang. Endocrine disrupting effects of bisphenol A exposure and recent advances on its removal by water treatment systems. A review, *Scientific African*, Volume 5, 2019, e00135, ISSN 2468-2276, <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00135>.

-Calabrese EJ. Hormesis: Toxicological foundations and role in aging research. *Exp Gerontol*. 2013 Jan;48(1):99-102. doi: 10.1016/j.exger.2012.02.004. Epub 2012 Feb 22.

-N.E. López-Diazguerrero, et al. Hormesis: lo que no mata, fortalece. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:438-47.

-Vargas-Hernández JE. [Human Nutrigenomics: Effects of Food or Food Components on RNA Expression]. *Rev. Fac. Med.* 2016;64(2):339-49. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51080>.

-Schoemaker, R et al. Diagnostic Process for Chronic Inflammatory Response Syndrome (CIRS): A Consensus Statement Report of the Consensus Committee of Surviving Mold. *Internal Medicine Review*. 2018 May;Vol 4(5):1-47.

[http://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/subdetalle/mico\\_toxinas.htm](http://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/mico_toxinas.htm)

-Serrano-Coll HA, Cardona-Castro N. Micotoxicosis y micotoxinas: generalidades y aspectos básicos. *Rev CES Med* 2015;29(1):143-152

-Gómez Ayala, AE. Alimentos y micotoxinas. *Farmacia Profesional*. Vol. 21, Núm. 8, septiembre 2007 (49-53).

-Martín-Domínguez, Verónica, González-Casas, Rosario, Mendoza-Jiménez-Ridruejo, Jorge, García-Buey, Luisa, & Moreno-Otero, Ricardo. (2013). Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(7), 409-420.

-Díaz Herranz, S, García Cáceres MC. Litiasis biliar. *AMF* 2013;9(3):152-156.