

Envejecemos, y ¿El hígado?

Cristobal Betancourt 

Afiliación

Autor de Correspondencia: Cristobal Betancourt Correo Electrónico: consbetancourt@gmail.com

Resumen

La población mundial de mayores de 75 años ha crecido y conocemos más sobre enfermedades crónicas sistémicas, pero el impacto en el hígado está en una búsqueda creciente ante la luz de nuevas investigaciones. Pretendemos hacer una breve visión panorámica sobre los nuevos conocimientos sobre el hígado longevo, un sistema biológico complejo y no escapa del envejecimiento.

Palabras clave: Envejecimiento, Hígado envejecido, longevidad.

We age, and what about the liver?

Abstract

The global population of people over 75 has grown, and we know more about chronic systemic diseases, but the impact on the liver is increasingly being explored considering new research. We aim to provide a brief overview of the latest knowledge regarding the aging liver, a complex biological system that is not immune to aging or chronic conditions and their consequences.

Keywords: Aging, Aging liver, Longevity.

El envejecimiento se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones celulares y tisulares, lo que provoca la pérdida de la homeostasis orgánica, el desarrollo de enfermedades crónicas y, en última instancia, la muerte.^{1,2}

Esta progresión degenerativa se debe a la exposición repetida del organismo a múltiples factores de estrés y un daño que aumenta gradualmente.¹

El envejecimiento es inevitable pero el deterioro varía entre individuos. Algunas personas fallecen con envejecimiento a los 60 años, mientras que otras siguen activas a los 100 años o más. De allí creciente interés en el envejecimiento exitoso o saludable.^{1,3}

Se han utilizado dos términos para describir la edad humana: edad cronológica (tiempo transcurrido desde el nacimiento) y edad biológica (nivel de cambios fisiológicos dependientes de la edad y número de síntomas asociados al envejecimiento en comparación con la población general de la misma edad).⁴

Se han determinado unos biomarcadores que reducen o retardan el envejecimiento, protectores gerontológicos, e incluyen: Las intervenciones médicas que aumentan la longevidad, la esperanza de vida (el tiempo que una persona vive) y la calidad de vida en las personas mayores.⁵

La estructura demográfica mundial está transformándose, impulsada por el aumento sostenido de la esperanza de vida y la disminución de las tasas de natalidad. Las proyecciones de las Naciones Unidas indican que el segmento de la población mayor de 65 años superará los 1.500 millones para el año 2050, representando aproximadamente el 16% de la población mundial. Más alarmante aún es el crecimiento exponencial de la cohorte de "ancianos muy

mayores" (mayores de 80 años), que se espera se triplique en las próximas tres décadas, alcanzando los 426 millones.⁶

En este escenario, la hepatología geriátrica se consolida como una disciplina crítica, dada la correlación directa entre la edad avanzada y la prevalencia de patologías hepáticas crónicas.

A través de una breve revisión de la literatura reciente y datos clínicos avanzados, se ha establecido que el hígado envejecido no es simplemente un órgano de menor tamaño, sino un sistema biológico fundamentalmente remodelado y complejo.

Genética del envejecimiento y la longevidad

Se sabe poco sobre los factores genéticos hereditarios asociados con la edad biológica y cronológica. Los estudios de asociación genómica han proporcionado información sobre la predisposición genética a fenotipos relevantes para el envejecimiento.⁷

La heredabilidad de la edad al fallecer en adultos es de aproximadamente el 25 %. Se ha identificado un locus de longevidad en el cromosoma 3; las variantes en este cromosoma específico se asocian con la longevidad y los rasgos de envejecimiento. Estos hallazgos están respaldados por análisis de familias con miembros excepcionalmente longevos.⁸

El daño en el ADN podría ser un factor importante del envejecimiento general.⁹ La acumulación de daño en el ADN causada por una reparación subóptima del ADN conduce a la senescencia celular y al deterioro funcional, lo que promueve el envejecimiento biológico.¹⁰

Se ha aprendido mucho sobre la genética del envejecimiento a partir de estudios de pacientes con

Cómo citar este artículo: Betancourt, C. Envejecemos, y ¿el hígado? Rev Gen. 2026;80(2):122-126. doi:10.61155/gen.v80i2.816

síndromes de envejecimiento prematuro (progeroides), asociados con mutaciones en los genes de reparación del ADN. Los síndromes progeroides son un grupo de mutaciones somáticas raras que se caracterizan por características clínicas que imitan el envejecimiento fisiológico, principalmente debido a defectos en la envoltura nuclear y mecanismos de reparación del ADN.^{8,11}

Estudios de estos síndromes indican la importancia de la estructura, el mantenimiento y la reparación del ADN, la atrición de los telómeros y la senescencia celular. Estos trastornos genéticos se presentan en la infancia temprana, causando envejecimiento prematuro y muerte en individuos jóvenes debido al desarrollo de disfunción cardiovascular, enfermedad hepática y complicaciones musculoesqueléticas.¹²

Además, análisis han revelado que algunas mutaciones se generan a lo largo de la vida a una tasa constante en todos los individuos, y el número de mutaciones en una célula será proporcional a la edad cronológica de la persona. En conjunto, las mutaciones somáticas se acumulan en el ADN con la edad en la mayoría de los tejidos humanos y, por lo tanto, se consideran un sello distintivo del envejecimiento.¹³

Envejecimiento del hígado

El hígado, responsable de la homeostasis metabólica, la desintoxicación y la respuesta inmunitaria, experimenta cambios estructurales y funcionales con la edad.⁵

En el vasto panorama de la gerontología, el hígado se presenta como una anomalía biológica. Mientras que los sistemas cardiovascular y renal exhiben una trayectoria de deterioro funcional casi lineal correlacionada con la edad cronológica, el parénquima hepático desafía esta entropía. La hepatología clásica ha operado bajo la premisa funcional de que "al hígado no le importa la edad", sustentada en la observación de que la función sintética basal y las pruebas bioquímicas estándar permanecen notablemente conservadas en el anciano sano.¹⁴

La carga de enfermedad hepática en los ancianos no es estática; paradójicamente, a pesar de los avances en terapias curativas para la hepatitis viral (como los antivirales de acción directa para el VHC), la prevalencia de enfermedades hepáticas crónicas (EHC) está en aumento, impulsada por la pandemia de obesidad y diabetes que alimenta la incidencia de MASLD y sus complicaciones.⁶

Los hepatocitos senescentes, las células endoteliales sinusoidales hepáticas, las células estrelladas hepáticas y las células de Kupffer se acumulan en el hígado envejecido, creando un microambiente inflamatorio y fibrótico que promueve la tumorigénesis.^{5, 15}

Se han identificado nueve características moleculares, celulares y sistémicas del envejecimiento:⁵

1. inestabilidad genómica (acumulación de mutaciones del ADN),
2. acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas (cambios en la estructura abierta del ADN de la cromatina),
3. pérdida de proteostasis (insuficiencia en el plegamiento, transporte y degradación adecuados de las proteínas),
4. alteración de la percepción de nutrientes (alteración de los mecanismos celulares que controlan la ingesta de nutrientes y el metabolismo energético), disfunción mitocondrial,
5. senescencia celular (acumulación de células dañadas que no se dividen), agotamiento de células madre (disminución o agotamiento de las células regenerativas),
6. alteración de la comunicación intercelular (alteración de las redes de señalización intercelular),
7. la macroautofagia (que afecta a los orgánulos),
8. la inflamación crónica y,
9. la disbiosis (desequilibrio del microbioma intestinal).

Estas alteraciones contribuyen a la disfunción de los hepatocitos, al deterioro de las respuestas regenerativas y al riesgo de fibrosis, factores que agravan las enfermedades hepáticas existentes.⁵

El envejecimiento induce alteraciones complejas en el hígado, que afectan tanto a su integridad estructural como a su capacidad funcional.

Morfológicamente, el envejecimiento produce una reducción del 20 al 40 % del volumen hepático,¹⁴ afectando principalmente la masa y las funciones de los hepatocitos.¹⁶ El flujo sanguíneo hepático disminuye un 35 % en personas mayores de 65 años en comparación con personas menores de 40 años.¹⁷

El envejecimiento exacerba las enfermedades hepáticas como la lesión por isquemia-reperusión (IRI), la lesión hepática inducida por fármacos (DILI), la enfermedad hepática asociada al alcohol (ALD) y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) a través de diversos cambios anatómicos y moleculares.¹⁸

Lesión por Isquemia-Reperusión (IRI)

Los hígados envejecidos experimentan una reducción de los niveles de ATG4B y parkina, lo que conduce a una disminución de la autofagia y la mitigación (eliminación selectiva de mitocondrias dañadas). Esto, junto con la

activación mejorada de NF- κ B en macrófagos que provoca una mayor inflamación, empeora la IRI.¹⁸

Lesión Hepática Inducida por Fármacos (DILI)

Los adultos mayores tienen un metabolismo hepático de fármacos disminuido debido a la reducción de la actividad de las enzimas CYP y una menor depuración, junto con niveles reducidos de GSH y SOD. Estos factores, combinados con la polifarmacia (uso de múltiples medicamentos), aumentan la susceptibilidad a la DILI.¹⁸

Enfermedad Hepática Asociada al Alcohol (ALD)

El envejecimiento disminuye las enzimas metabolizadoras del alcohol y los mecanismos de proteostasis, como la autofagia y el proteasoma¹⁸. Los niveles reducidos de SIRT1 y el aumento de la inflamación exacerbaban aún más la ALD.¹⁸

Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD)

El hígado envejecido muestra un aumento de las proteínas de necroptosis y ferroptosis, así como un incremento de la lipogénesis y la inflamación. Al mismo tiempo, la betaoxidación de ácidos grasos y la autofagia disminuyen, lo que conduce a una MASLD más grave.¹⁸

Además, el envejecimiento se asocia con niveles séricos elevados de γ -glutamyl transferasa y fosfatasa alcalina, mientras que los niveles séricos de bilirrubina disminuyen gradualmente.^{14,17}

El papel del estrés oxidativo en el hígado envejecido

El estrés oxidativo aumenta en diversos tipos de tejidos del organismo envejecido, y contribuye al desarrollo y progresión del envejecimiento aun mayor, a través de la inducción de varios mecanismos intracelulares,¹⁹ e inducción de mediadores como p16 y p21 y proinflamatorios como NF- κ B y una activación persistente de las proteínas de remodelación de la matriz celular.^{20,21}

El estrés oxidativo y el envejecimiento deterioran cooperativamente la capacidad del hígado para regenerarse después de una lesión.²²

Sirtuinas en hígado envejecido: tema controversial

Investigación sobre el envejecimiento, han identificado varias vías de señalización que desempeñan un papel importante en su progresión, una familia de moléculas de las sirtuinas, una clase de desacetilasas dependientes de NAD⁺, para funcionar y regular el metabolismo en respuesta al estrés celular.^{23, 24}

Si bien las siete sirtuinas conocidas, tienen una función biológica importante, la sirtuina 1 elimina los grupos acetilo de las histonas, regulando así la expresión génica.²⁵

Además, desacetila múltiples proteínas involucradas en la reparación del ADN, enzimas antioxidantes para mitigar las especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias y genes involucrados en la muerte celular versus las vías de reparación celular.^{25,26}

Los niveles disminuidos de SIRT1 en hígados envejecidos se han correlacionado con niveles más altos de estrés oxidativo, mayor acumulación de lípidos y mayor expresión de factores fibróticos.^{27,28}

La activación genética o farmacológica de SIRT1 disminuye la lipogénesis, induce la β -oxidación de ácidos grasos, disminuye la presencia de genes asociados a la senescencia.^{28,29}

Numerosos estudios han destacado el papel del NAD y las sirtuinas en la prolongación de la esperanza de vida.^{24,25,30} Sin embargo, el papel de SIRT1 en la regulación del envejecimiento y la longevidad sigue siendo controvertido.^{29,31}

La suplementación de NAD⁺ o sus precursores ha demostrado efectos beneficiosos en la mejora de la resistencia a la insulina, el metabolismo de la glucosa, la salud cardíaca, la esteatosis hepática y la inflamación crónica que contribuyen a una "esperanza de vida saludable", dicha suplementación no extiende la esperanza de vida en ratones.^{32,33} Tampoco está claro si estos beneficios se deben principalmente a la activación de SIRT1.²³

Conclusión

A medida que la población mundial aumenta, también crece, pero rápidamente el número de adultos mayores.

Si bien el hígado puede mantener algunas de sus funciones homeostáticas durante el envejecimiento, se vuelve altamente susceptible a lesiones y enfermedades hepáticas crónicas, ya por su propio deterioro también por la exposición crónica a factores externos como la polifarmacia,

el consumo excesivo de alcohol y los desequilibrios nutricionales, la senescencia celular y el incremento del estrés oxidativo dificultan la capacidad defensiva del hígado envejecido y esos cambios anatómicos y moleculares relacionados con la edad exacerban la IRI, la DILI, la ALD y la MASLD.

Además, existe información limitada sobre las diferencias sexuales en la enfermedad hepática relacionada con el envejecimiento, lo que justifica continuar con más estudios adicionales.

Los rápidos avances en inteligencia artificial en la investigación biológica, podrán predecir la continuación de mayores y mejores estudios en un futuro cercano en la población de mayores y así protegerse del desgaste y sus consecuencias y como consecuencia al envejecimiento que avanza irremediamente hacia la muerte.

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

Esta investigación no contó con apoyo financiero de ninguna entidad pública, comercial o sin fines de lucro.

Este es un artículo de acceso abierto.

Fecha de recepción: 26/01/2026

Fecha de revisión: 03/02/2026

Fecha de aprobación: 08/03/2026

Referencias

- Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):391.
- Tenchov R, Sasso JM, Wang X, Zhou QA. Aging hallmarks and progression of age-related diseases: a landscape view of research advancement. *ACS Chem Neurosci.* 2024;15(1):1–30.
- Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:61.
- Fortner JG, Lincer RM. Hepatic resection in the elderly. *Ann Surg.* 1990;211:141–145.
- Ganguly S, Sakane S, Hokutan K, et al. Aging and aging-related senescence in liver. *Semin Liver Dis.* 2025;45:549–566.

6. Georgieva M, Xenodochidis C, Krasteva N. Old age as a risk factor for liver diseases. *Exp Gerontol.* 2023;184:112334.

7. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2019;20(8):467–484.

8. Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet.* 2013;132(12):1323–1338.

9. Chen Y, Geng A, Zhang W, et al. Fight to the bitter end: DNA repair and aging. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101154.

10. Nebel A, Flachsbarth F, Till A, et al. A functional EXO1 promoter variant is associated with prolonged life expectancy in centenarians. *Mech Ageing Dev.* 2009;130(10):691–699.

11. Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell.* 2014;156(3):400–407.

12. Carrero D, Soria-Valles C, López-Otín C. Hallmarks of progeroid syndromes: lessons from mice and reprogrammed cells. *Dis Model Mech.* 2016;9(7):719–735.

13. Alexandrov LB, Jones PH, Wedge DC, et al. Clock-like mutational processes in human somatic cells. *Nat Genet.* 2015;47(12):1402–1407.

14. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol.* 2005;40(8-9):650–659.

15. Kim IH, Xu J, Liu X, et al. Aging increases the susceptibility of hepatic inflammation and fibrosis in response to high-fat diet in mice. *Age (Dordr).* 2016;38(4):291–302.

16. Wakabayashi H, Nishiyama Y, Ushiyama T, Maeba T, Maeta H. Evaluation of the effect of age on functioning hepatocyte mass and liver blood flow using liver scintigraphy in preoperative estimations for surgical patients: comparison with CT volumetry. *J Surg Res.* 2002;106(2):246–253.

17. Kim IH, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(3):184–191.

18. Williams SN, Ding WX. The impact of aging on liver health and the development of liver diseases. *Hepatol Commun.* 2025;9:e0808.

19. Warraich UE, Hussain F, Kayani HUR. Aging—oxidative stress, antioxidants and computational modeling. *Heliyon.* 2020;6:e04107.

20. Chandrasekaran A, Idelchik M, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol.* 2017;11:91–102.
21. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–772.
22. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:40–55.
23. Brenner C. Sirtuins are not conserved longevity genes. *Life Metab.* 2022;1:122–133.
24. Zhao L, Cao J, Hu K, He X, Yun D, Tong T, et al. Sirtuins and their biological relevance in aging and age-related diseases. *Aging Dis.* 2020;11:927–945.
25. Chen C, Zhou M, Ge Y, Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways. *Mech Ageing Dev.* 2020;187:111215.
26. Yuan Y, Cruzat VF, Newsholme P, Cheng J, Chen Y, Lu Y. Regulation of SIRT1 in aging: roles in mitochondrial function and biogenesis. *Mech Ageing Dev.* 2016;155:10–21.
27. Adjei-Mosi J, Sun Q, Smithson SB, Shealy GL, Amerineni KD, Liang Z, et al. Age-dependent loss of hepatic SIRT1 enhances NLRP3 inflammasome signaling and impairs capacity for liver fibrosis resolution. *Aging Cell.* 2023;22:e13811.
28. Zhang Y, Gong C, Tao L, Zhai J, Huang F, Zhang S. Involvement of SIRT1-mediated aging in liver diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1548015.
29. Herranz D, Muñoz-Martin M, Cañamero M, Mulero F, Martinez-Pastor B, Fernandez-Capetillo O, et al. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. *Nat Commun.* 2010;1:3.
30. Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014;24:464–471.
31. Satoh A, Brace CS, Rensing N, Cliften P, Wozniak DF, Herzog ED, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* 2013;18:416–430.
32. Mitchell SJ, Bernier M, Aon MA, Cortassa S, Kim EY, Fang EF, et al. Nicotinamide improves aspects of healthspan, but not lifespan, in mice. *Cell Metab.* 2018;27:667–676.e4.
33. Ruiz Torres A. Envejecimiento: causa, mecanismos y regulación. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001;36(Suppl 5):13–19.