

FERROPTOSIS Y ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

FERROPTOSIS AND NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS

Álvaro Sebastián Ron Mora^{1*}

¹ Profesor a tiempo completo. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1157-1661>. Correo: as.ron@uta.edu.ec

Alicia Monserrath Zabala Haro²

² Profesora a tiempo completo. Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6961-8306>. Correo: am.zabala@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: as.ron@uta.edu.ec

Resumen

La ferroptosis es un proceso de muerte celular regulada dependiente de hierro en la cual existe un mecanismo ligado a la formación y acumulación de especies reactivas de oxígeno que afectan la funcionalidad de la célula y eventualmente conduciéndola a su muerte. Por otra parte, las enfermedades metabólicas asociadas al sobrepeso y obesidad presentan un rápido incremento a nivel global, se ha encontrado evidencia de la presencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con diabetes, hipertensión y síndrome metabólico, teniendo en estos individuos una rápida progresión hacia esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Recientes investigaciones vinculan los niveles elevados de hierro como un eslabón de la patogenia de la esteatosis hepática y sus complicaciones. A pesar de que este mecanismo de muerte celular no está completamente dilucidado, podría aportar nuevos enfoques en cuanto a la utilización de biomarcadores diagnósticos y posibles terapéuticas para revertir el daño hepático generado por la inflamación crónica y fibrosis causada por el estrés oxidativo, mediante el uso de moléculas inhibidoras de la ferroptosis. Finalmente, se ha considerado el rol de este tipo de muerte celular en la patogenia de diversas enfermedades crónicas, incluyendo varios tipos de cáncer, lo que a su vez posibilita su uso como una posible línea de tratamiento para estas enfermedades.

Palabras clave: Ferroptosis; esteatosis hepática no alcohólica; hierro; estrés oxidativo.

Abstract

Ferroptosis is an iron-dependent process of regulated cell death in which there is a mechanism linked to the formation and accumulation of reactive oxygen species that affect the functionality of the cell and eventually

lead to its death. On the other hand, metabolic diseases associated with overweight, and obesity show a rapid increase globally, evidence has been found of the presence of non-alcoholic hepatic steatosis in patients with diabetes, hypertension, and metabolic syndrome, having in these individuals a rapid progression towards steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis. Recent research links elevated iron levels as a link in the pathogenesis of hepatic steatosis and its complications. Although this mechanism of cell death is not completely elucidated, it could provide new approaches in terms of the use of diagnostic biomarkers and possible therapeutics to reverse liver damage generated by chronic inflammation and fibrosis caused by oxidative stress, using ferroptosis inhibitory molecules. Finally, the role of this type of cell death in the pathogenesis of various chronic diseases, including several types of cancer, has been considered, which in turn enables its use as a possible line of treatment for these diseases.

Keywords: *Ferroptosis; non-alcoholic hepatic steatosis; iron; oxidative stress.*

Fecha de recibido: 25/06/2023

Fecha de aceptado: 5/09/2023

Fecha de publicado: 04/10/2023

Introducción

El Hierro es un elemento de importancia con interacción a nivel biológico, debido a su facilidad de donar y aceptar electrones, actúa como cofactor en enzimas relacionadas con la producción de energía. Para la utilización biológica del hierro, este debe pasar de su estado oxidado (Fe III) a un estado reducido (Fe II) para su uso intracelular. (Lazarowski et al., 2022)

Hace algunos años, se ha descrito un proceso de muerte celular mediada por hierro conocido como ferroptosis, en el cual existe un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos celulares antioxidantes que las protegen normalmente de este tipo de sustancias, se asumió en principio, que su mecanismo se asocia con la molécula denominada erastin y fue descrito inicialmente por Dixon en 2012. (Dixon et al., 2012)

Sin embargo, con el paso de los años se ha hecho evidente que la ferroptosis es un proceso complejo presente en varias enfermedades como cáncer, insuficiencia renal y diabetes; es así como se ha encontrado evidencia de que los niveles elevados de reservas de hierro tienen un papel importante en el desarrollo de la diabetes, induciendo ferroptosis, afectando el crecimiento normal y la funcionalidad de grupos celulares como los presentes a nivel de los islotes de Langerhans. (Lenis González et al., 2023)

Por otra parte, se ha encontrado que la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica es elevada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ambas entidades se potencian e influyen mutuamente, ya que los pacientes con esteatosis hepática presentan una mayor predisposición al desarrollo de diabetes y a su vez la diabetes influye sobre la progresión de las lesiones hepáticas debidas a esteatosis. (J. Caballeria & Caballeria, 2016)

La esteatosis hepática no alcohólica se caracteriza por la acumulación de triglicéridos y ácidos grasos sin que pueda ser atribuida al consumo de alcohol u otras causas de enfermedad hepática, la esteatosis simple puede

progresar a esteatohepatitis, cirrosis y finalmente carcinoma hepatocelular; se considera que tiene una prevalencia que asciende a nivel mundial en conjunto con la obesidad, diabetes y síndrome metabólico. (L. Caballeria & Torán, 2019) Es así como el presente trabajo, busca describir la relación existente entre la ferroptosis y el desarrollo de la esteatosis hepática considerando la situación actual de la denominada pandemia de obesidad y sus implicaciones para la salud en general.

Ferroptosis

Se considera que la muerte celular es una situación que ocurre dentro de procesos fisiológicos críticos en el desarrollo del ser humano. Se debe diferenciar entre muerte celular accidental y muerte celular regulada, esta categoría incluye mecanismos genéticos y farmacológicos que generan procesos estrictamente regulados a nivel celular. Recientemente se ha descrito un tipo de muerte celular regulada dependiente del hierro presente en el organismo, razón por la cual se le ha dado el nombre de ferroptosis; esta muerte celular se encuentra mediada por daño a nivel de los mecanismos de reparación de los lípidos que involucran a la glutatión peroxidasa 4 (GPX4), cuya función es proteger las membranas celulares del daño oxidativo. (Stockwell et al., 2017)

La ferroptosis se caracteriza desde el punto de vista morfológico por reducción del volumen mitocondrial, disminución o ausencia de las crestas mitocondriales, modificaciones en la densidad de la bicapa lipídica de la membrana plasmática y en la microscopía electrónica se aprecia un aspecto mitocondrial dismórfico similar al producido por erastin (aumento de la densidad de la membrana mitocondrial). Desde un punto de vista bioquímico se evidencia reducción del glutatión intracelular, baja actividad de la enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4), incapacidad de metabolizar peróxidos lipídicos y una gran acumulación de especies reactivas de oxígeno. (Firat & Firat, 2021)

Puede existir una inhibición directa de GPX4 o por el contrario un mecanismo indirecto en el cual existe un agotamiento del glutatión, sustancia que actúa como un sustrato de GPX4 o a su vez puede deberse a una depleción de los bloques de construcción del glutatión, como la cisteína, lo cual puede finalmente desencadenar la ferroptosis. La peroxidación lipídica inicia con la extracción de un átomo de hidrógeno entre los dobles enlaces de carbono de los ácidos grasos de las bicapas lipídicas, formando un radical centrado en el carbono y la posterior reacción con oxígeno molecular para producir un radical peroxilo; si en este punto no se contiene el proceso, se genera una serie de reacciones mediadas por radicales libres que producen finalmente la pérdida de la integridad de la membrana y, en última instancia, la ruptura de organelos y membranas celulares. (Jiang et al., 2021)

La ferroptosis puede ocurrir en varios procesos fisiológicos y patológicos, así los investigadores han encontrado implicaciones en el desarrollo de enfermedades en los humanos, en particular a través del crecimiento y proliferación de células tumorales, teniendo un rol innegable en ciertos tipos de cáncer como el carcinoma de células renales, cáncer de las células ductales del páncreas y carcinoma hepatocelular. Se piensa que existen diferentes grados de susceptibilidad dependiendo de los diversos tipos celulares y la sensibilidad de estas hacia los diferentes inductores de ferroptosis en dependencia de cada individuo. (Yu et al., 2017)

Pero la ferroptosis ha sido identificada también como parte de la génesis de diversas enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral

amiotrófica y ataxia de Friedreich; también se ha demostrado su papel en trastornos como accidente cerebrovascular isquémico, traumatismo craneo encefálico, lesión renal aguda y fibrosis hepática. En todos estos casos se ha observado el papel fundamental de la acumulación de hierro intracelular que aumenta la disponibilidad de hierro libre para catalizar la peroxidación lipídica originando el daño celular antes descrito. (Li et al., 2020)

Adicionalmente se ha encontrado evidencia del papel de la ferroptosis en las enfermedades metabólicas, como la obesidad, síndrome metabólico y la diabetes. Aun cuando no se ha establecido de manera firme el papel de la ferroptosis en la diabetes, es muy probable que exista un rol en la patogénesis de esta enfermedad debido a las particularidades fenotípicas que presenta, considerando que la producción de especies reactivas de oxígeno se encuentra incrementada en la diabetes, especialmente a nivel mitocondrial, debido a la hiperglicemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia y a la sobrecarga de hierro. (Otasevic et al., 2021)

Pese a que el mecanismo principal de la ferroptosis es entendido como un proceso que afecta a los ácidos grasos poliinsaturados debido a la alta sensibilidad que estos presentan a la oxidación enzimática y a reacciones no enzimáticas como la reacción de Fenton mediado por metales como el hierro, aun son varias las dudas y preguntas que existen en cuanto al papel de la ferroptosis en los procesos de desarrollo de enfermedades y como posible modelo para el tratamiento de varios padecimientos. (Tang et al., 2020)

Esteatosis hepática

La esteatosis hepática no alcohólica es un trastorno debido a la acumulación de vacuolas de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos. En su origen se relacionan varios factores, pero se puede diferenciar en un tipo primario, derivado de obesidad, diabetes, dislipidemia, y uno secundario que se origina a causa de alteraciones metabólicas congénitas o adquiridas, exposición a fármacos y otros tóxicos. Se ha teorizado la llamada hipótesis del doble impacto, en la cual el primer impacto se debe a la resistencia periférica a la insulina que genera la acumulación de grasa en el hígado; en el segundo impacto la subsecuente acumulación de lípidos da paso a estrés oxidativo, inflamación, necrosis y fibrosis, pasando de una esteatosis simple a una esteatohepatitis. (Caballería Rovira et al., 2008)

Zelman en 1952 describió la presencia de enfermedad hepática en pacientes muy obesos, posteriormente Ludwig en 1980 propuso el término esteatohepatitis no alcohólica para describir una enfermedad con características similares a las encontradas en pacientes con hepatitis alcohólica pero que, al contrario de esta, no existía un antecedente de consumo de alcohol significativo. La prevalencia mundial de la esteatosis hepática alcohólica se encuentra alrededor de un 25% en la población general, sin embargo, en regiones como Sudamérica puede alcanzar una prevalencia del 31% y en la actualidad se considera que es la hepatopatía de mayor crecimiento en el mundo, siendo incluso la enfermedad hepática más frecuente entre los niños y adolescentes obesos. (Prieto-Ortiz et al., 2022)

Generalmente cursa como una enfermedad asintomática que es diagnosticada por la presencia de pruebas de función hepática alteradas o un examen de ultrasonido con alteraciones características. Se considera que abarca un amplio espectro de manifestaciones que van desde la esteatosis simple, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica con diferentes grados de inflamación y fibrosis y pudiendo alcanzar incluso, el estadio de cirrosis hepática. La esteatosis hepática no alcohólica cuando se presenta en pacientes obesos predispone al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, y esta, a su vez se constituye en un factor de riesgo para

la progresión a fases más complicadas como la esteatohepatitis no alcohólica. Finalmente, en su conjunto estas condiciones predisponen al desarrollo de complicaciones cardiovasculares. (Caballería Rovira et al., 2017)

En el estudio denominado Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico, Briseño et al, realizaron una evaluación a sus pacientes mediante ultrasonografía, índice de masa corporal y perfil lipídico y hepático, y encontraron una prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica del 49,19%, el 59,86% de los casos fueron de sexo masculino, y se evidenció una mayor probabilidad de desarrollar esta condición mientras mayor es el grado de sobrepeso u obesidad del paciente. También encontraron que existe una fuerte asociación ligada al aumento de triglicéridos, AST, GGT; y una disminución de HDL. (Briseño-Bass et al., 2019)

Se ha reportado también en varios estudios, una asociación entre esteatosis hepática no alcohólica y litiasis vesicular, en el estudio Prevalencia de la esteatosis hepática metabólica (EHMet) en pacientes con litiasis vesicular. Estudio de una cohorte de casos en el sur-sureste de México, en el cual se analizaron los datos obtenidos mediante biopsia hepática realizada durante la colecistectomía, y reportan que el 70,59% de los casos de litiasis vesicular estaban también acompañados de esteatosis hepáticas no alcohólicas de diversos grados, siendo mayoritaria la esteatosis hepática simple con un 52,21%, esteatohepatitis en el 15,44% y cirrosis en el 2,94%. En este estudio se evidenció también que los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica presentaron niveles séricos de glucosa, triglicéridos y fosfatasa alcalina significativamente superiores en relación con los pacientes normales. (Roesch-Dietlen et al., 2022)

Se considera que una serie de factores genéticos, metabólicos y medioambientales influyen sobre la progresión de la enfermedad, se piensa que la resistencia a la insulina constituye un punto clave a tener en cuenta, si el hepatocito no se encuentra en la capacidad de adaptarse a esta condición, se vuelve disfuncional pudiendo sufrir muerte celular con el consiguiente fallo hepático; de adaptarse a esta condición puede preservar su viabilidad funcional pero a su vez, se vuelve muy vulnerable a los estímulos que desencadenan una respuesta inflamatoria. Dependiendo de la intensidad y tiempo de exposición a estos estímulos, se producirá una respuesta inflamatoria con diferentes grados de complejidad, pudiendo culminar en muerte celular; es así como se considera que la esteatosis hepática no alcohólica es un cuadro reversible, sin embargo, una vez que se ha establecido su progreso hacia una esteatohepatitis no alcohólica, siendo este un punto de no retorno en la evolución del daño hepático. (Buqué et al., 2008)

Actualmente se considera que el estrés oxidativo constituye uno de los principales factores en la fisiopatología de muchas enfermedades inflamatorias hepáticas como la esteatosis hepática no alcohólica. El aumento del almacenamiento de lípidos a nivel de los hepatocitos es un inductor en la producción de especies reactivas de oxígeno las cuales se unen a los ácidos grasos poliinsaturados que forman parte de sus membranas, aquí forman peróxidos lipídicos que a su vez generan una cadena de reacciones biológicas que incrementan los radicales libres. Finalmente, el incremento de especies reactivas de oxígeno desencadena las vías de estrés en los hepatocitos que a su vez favorecen la inflamación y la fibrogénesis, determinando de esta manera su progresión hacia esteatohepatitis no alcohólica. (Puebla, 2023)

Materiales y métodos

El presente artículo de revisión es de tipo descriptivo mediante una revisión narrativa, para el cual se realizó una recopilación de información actualizada de los últimos cinco años de fuentes como: artículos científicos de alto impacto y estudios científicos y de tipo secundario en bases de datos electrónicos como PubMed, Journal of Cellular Medicine and Natural Health, Scielo, Up To-date y Taylor tanto en español y en inglés. Se excluyen aquellos trabajos que no tengan una sustentación corroborable, trabajos incompletos o de difícil acceso y aquellos que no mostraban resultados concretos

Resultados y discusión

Relación entre la ferroptosis y el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica

Existen abundantes estudios sobre los mecanismos de la ferroptosis y el papel que esta cumple en la patogenia de muchas enfermedades del ser humano, las investigaciones recientes han demostrado que la ferroptosis cumple un importante rol en el daño hepático encontrado en la lesión por isquemia-reperusión, esteatosis hepática no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, hemocromatosis y daño hepático inducido por drogas, mientras que en el carcinoma hepatocelular provee posibles mecanismos supresores incrementando la sensibilidad al fármaco sorafenib. (Wu et al., 2021)

La ferroptosis ha sido recientemente asociada con los fenómenos que inician la inflamación propia de la esteatohepatitis no alcohólica en sus fases iniciales, a través de modelos probados en ratones. Se ha postulado que el exceso de hierro constituye un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática y recientemente ha surgido evidencia del rol patógeno que tiene en el daño y fibrosis hepática inducida por sobrecarga de hierro. Sin embargo, aún es necesario realizar más estudios que determinen el papel preciso que cumple la ferroptosis a nivel celular, tisular y sistémico para comprender los procesos dinámicos por los cuales inician fenómenos inflamatorios que llevan a la fibrosis y cirrosis hepática y que en última instancia conducen a la carcinogénesis. (J. Chen et al., 2022)

Existe evidencia de que una dieta con alto contenido de hierro agrava el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, acelerando a progresión de esteatosis hepática no alcohólica a esteatohepatitis no alcohólica, en investigaciones realizadas en ratones. También existen estudios que apuntan a que la ferroptosis ocurre en las fases iniciales de la esteatohepatitis, lo que la convierte en un posible blanco terapéutico; de hecho, varios modelos en ratones demostraron que administrando inhibidores de la ferroptosis como liproxstatin-1, se consiguió reprimir la lipoperoxidación y la muerte celular asociada, disminuyendo la severidad de la esteatosis y reduciendo la progresión hacia esteatohepatitis. (S. Chen et al., 2021)

La fibrosis hepática se caracteriza por una exagerada acumulación de proteínas de la matriz extracelular como respuesta a una lesión hepática persistente. La activación de la diferenciación de las células hepáticas estrelladas es el mayor factor de generación de fibrosis ya que estas se transforman en miofibroblastos secretores de matriz extracelular, de esta manera, la diferenciación de las células estrelladas en

miofibroblastos con capacidad migratoria y proliferativa puede considerarse plausiblemente vinculada al desarrollo de fibrosis hepática. De acuerdo con esta información es posible que la enfermedad hepática crónica, inclusive la fibrosis y cirrosis hepática pudieran ser reversibles con un adecuado enfoque que reduzca la activación de las células estrelladas, reduciendo así la fuente primaria de fibrosis. (Pan et al., 2021)

En vista del importante rol que el estrés oxidativo juega en la patogenia y severidad de la esteatosis hepática no alcohólica, varios biomarcadores de estrés oxidativo han surgido como posibles herramientas para evaluar el estadio patológico y la progresión de esta enfermedad. Estos biomarcadores analizados en modelos clínicos y experimentales han sido detectados en el hígado, el suero y el plasma e incluyen peróxidos lipídicos como el malondialdehído, 8-isoprostaglandina, y 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE). Sin embargo, como se ha mencionado, aun no es bien conocido el rol de la ferroptosis en las diferentes fases de la esteatosis hepática no alcohólica. (Zhang et al., 2021)

Una mayor y más profunda comprensión de los mecanismos regulatorios y metabólicos que la ferroptosis tiene en diversas enfermedades, proveerá de mejores enfoques para el diagnóstico y la terapéutica de estas. Los estudios actuales demuestran que el papel de la ferroptosis varía según el contexto de una determinada enfermedad de acuerdo con sus propios procesos fisiológicos y patológicos, así en el cáncer el objetivo es utilizar la ferroptosis para enlentecer y detener el crecimiento de las células tumorales, en tanto que en otras enfermedades crónicas se busca preservar las células funcionales evitando la lesión inducida por esta. (Ge et al., 2022)

La presente revisión recopila información sobre los procesos que ocurren al interior de la célula y sus organelos durante la muerte celular regulada mediada por hierro conocida como ferroptosis, exponiendo los mecanismos básicos que lo generan, incluyendo las diferentes etapas hasta hoy conocidas, como es la acumulación de especies reactivas de oxígeno y la incapacidad de la célula para eliminarlas efectivamente, la posterior lipoperoxidación que implica a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas, modificando su densidad y permeabilidad, afectando a su vez la función mitocondrial y finalizando con la ruptura de las membranas y la consiguiente muerte celular.

También se localizó información relevante sobre la epidemiología y la patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica y su progresión hacia sucesivas fases de complejidad, pasando por la esteatohepatitis no alcohólica, la fibrosis, la cirrosis e incluso el carcinoma hepatocelular. Se encontraron datos importantes que alertan sobre los cambios bioquímicos que ocurren para la progresión hacia esteatohepatitis y los procesos que conducen a inflamación crónica, la diferenciación de miofibroblastos y su secreción de matriz extracelular implicada en el establecimiento de la fibrosis hepática, lo cual constituye un punto de no retorno en la evolución de la esteatosis hepática no alcohólica.

Finalmente, ha sido posible enlazar los procesos que ocurren en la ferroptosis dentro de la patogenia y progresión de la esteatosis hepática no alcohólica. Los estudios encontrados confieren un rol relevante a las altas concentraciones de hierro a nivel del hígado que son responsables del incremento del estrés oxidativo el cual a su vez estimula la diferenciación de las células estrelladas en miofibroblastos. Adicionalmente, se ha observado altas concentraciones de hierro en pacientes que presentan resistencia a la insulina, lo cual sugiere que el desarrollo de diabetes, esteatosis hepática, obesidad y síndrome metabólico pudieran estar relacionadas con el proceso de la ferroptosis.

Conclusiones

Existen numerosos estudios sobre la muerte celular mediada por hierro, sin embargo, es necesario profundizar estos estudios para incrementar las certezas en cuanto a los procesos fisiológicos y patológicos en los cuales la ferroptosis tiene un papel importante.

La pandemia de obesidad ha incrementado la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica, la cual tiene una rápida progresión a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular principalmente en los pacientes que presentan diabetes y síndrome metabólico.

Se ha demostrado un nexo que vincula a la ferroptosis con la progresión de la esteatosis hepática no alcohólica, determinando el papel del hierro en el estrés oxidativo, activación de células estrelladas y posterior inflamación crónica y fibrosis, lo cual sugiere, que estudios más profundos con relación al papel de la ferroptosis en este tipo de enfermedades hepáticas, pudieran aportar en el futuro con biomarcadores diagnósticos y modelos terapéuticos que ayuden a contrarrestar el rápido incremento de estas enfermedades relacionadas con el sobrepeso y la obesidad.

Referencias

- Briseño-Bass, P., Chávez-Pérez, R., & López-Zendejas, M. (2019). Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Revista de Gastroenterología de México*, 84(3), 290–295. <https://doi.org/10.1016/J.RGMX.2018.05.007>
- Buqué, X., Aspichueta, P., & Ochoa, B. (2008). Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(9), 565–578. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000900007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Caballeria, J., & Caballeria, L. (2016). Esteatohepatitis no alcohólica y diabetes. *Endocrinología y Nutrición*, 63(8), 377–379. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2016.06.001>
- Caballeria, L., & Torán, P. (2019). “Epidemia de esteatosis hepática: un análisis desde la atención primaria.” *Atención Primaria*, 51(9), 525. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2019.09.002>
- Caballería Rovira, L., Majeed, I., Martínez Escudé, A., Arteaga Pillasagua, I., & Torán Monserrat, P. (2017). Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 24(7), 378–389. <https://doi.org/10.1016/J.FMC.2017.03.001>
- Caballería Rovira, L., Torán Montserrat, P., Auladell Llorens, M. A., & Pera Blanco, G. (2008). Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. *Atención Primaria*, 40(8), 419–424. <https://doi.org/10.1157/13125408>
- Chen, J., Li, X., Ge, C., Min, J., & Wang, F. (2022). The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death & Differentiation* 2022 29:3, 29(3), 467–480. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00941-0>

- Chen, S., Zhu, J. Y., Zang, X., & Zhai, Y. Z. (2021). The Emerging Role of Ferroptosis in Liver Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.801365>
- Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.03.042>
- Firat, A. A., & Firat, A. A. (2021). Ferroptosis: Can Iron Be the Downfall of a Cell? In *Iron Metabolism - A Double-Edged Sword*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.101426>
- Ge, C., Zhang, S., Mu, H., Zheng, S., Tan, Z., Huang, X., Xu, C., Zou, J., Zhu, Y., Feng, D., & Aa, J. (2022). Emerging Mechanisms and Disease Implications of Ferroptosis: Potential Applications of Natural Products. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 3730. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.774957/BIBTEX>
- Jiang, X., Stockwell, B. R., & Conrad, M. (2021). Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2021 22:4, 22(4), 266–282. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>
- Lazarowski, A. J., Vitale, A. A., Auzmendi, J. A., & Pomilio, A. B. (2022). Hierro: desde la homeostasis a la muerte por ferroptosis. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572022000400490&script=sci_abstract
- Lenis González, J. P., Serna Trejos, J. S., Bermudez Moyano, S. G., Lenis González, J. P., Serna Trejos, J. S., & Bermudez Moyano, S. G. (2023). Ferroptosis y diabetes: nueva alternativa terapéutica en el manejo de la diabetes. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 10(1), 139–141. <https://doi.org/10.18004/RVSPMI/2312-3893/2023.10.01.139>
- Li, J., Cao, F., Yin, H., liang, Huang, Z. jian, Lin, Z. tao, Mao, N., Sun, B., & Wang, G. (2020). Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death & Disease* 2020 11:2, 11(2), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- Otasevic, V., Vucetic, M., Grigorov, I., Martinovic, V., & Stancic, A. (2021). Ferroptosis in Different Pathological Contexts Seen through the Eyes of Mitochondria. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5537330>
- Pan, Q., Luo, Y., Xia, Q., & He, K. (2021). Ferroptosis and Liver Fibrosis. *International Journal of Medical Sciences*, 18(15), 3361. <https://doi.org/10.7150/IJMS.62903>
- Prieto-Ortiz, J. E., Sánchez-Luque, C. B., Ortega-Quiroz, R., Prieto-Ortiz, J. E., Sánchez-Luque, C. B., & Ortega-Quiroz, R. (2022). Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 37(4), 420–433. <https://doi.org/10.22516/25007440.952>
- Puebla, C. del O. (2023). Papel del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en la patofisiología de la esteatosis hepática metabólica [Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/60349>

- Roesch-Dietlen, F., Pérez-Morales, A. G., Grube-Pagola, P., González-Santes, M., Díaz-Roesch, F., Triana-Romero, A., Roesch-Ramos, L., Remes-Troche, J. M., & Cruz-Aguilar, M. (2022). Prevalencia de la esteatosis hepática metabólica (EHMet) en pacientes con litiasis vesicular. Estudio de una cohorte de casos en el sur-sureste de México. *Revista de Gastroenterología de México*. <https://doi.org/10.1016/J.RGMX.2021.09.003>
- Stockwell, B. R., Pedro, J., Angeli, F., Lya Bayir, H., Bush, A. I., Conrad, M., Dixon, S. J., Fulda, S., Gascó, S., Hatzios, S. K., Kagan, V. E., Noel, K., Jiang, X., Linkermann, A., Murphy, M. E., Overholtzer, M., Oyagi, A., Pagnussat, G. C., Park, J., ... Zhang, D. D. (2017). Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, 171, 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- Tang, D., Chen, X., Kang, R., & Kroemer, G. (2020). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research* 2020 31:2, 31(2), 107–125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>
- Wu, J., Wang, Y., Jiang, R., Xue, R., Yin, X., Wu, M., & Meng, Q. (2021). Ferroptosis in liver disease: new insights into disease mechanisms. *Cell Death Discovery*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/S41420-021-00660-4>
- Yu, H., Guo, P., Xie, X., Wang, Y., & Chen, G. (2017). Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumourous diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(4), 648. <https://doi.org/10.1111/JCMM.13008>
- Zhang, H., Zhang, E., & Hu, H. (2021). Role of Ferroptosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Implications for Therapeutic Strategies. *Biomedicines*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9111660>