

Maestría en

NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**Tesis previa a la obtención de título de
Magíster en Nutrición y Dietética con mención en enfermedades metabólicas,
obesidad y diabetes**

AUTOR: ELSY GIOMAYRA ANTEPARA ANTEPARA

TUTOR: DRA. JULIETA ROBLES

**“ROL DE LA FRUCTOSA DIETETICA EN EL DESARROLLO Y PROGRESION DE LA
ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN
METABÓLICA: REVISION DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA (2020 – 2026)”**

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, ELSY GIOMAYRA ANTEPARA ANTEPARA, declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría, que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador para que sean publicados y divulgados en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, su reglamento y demás disposiciones legales.



Elsy Giomayara Antepara Antepara

C.I: 0958998312

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, DRA JULIETA ROBLES, certifico que conozco al autor/a del presente trabajo siendo la responsable exclusiva tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.



Dra. Julieta Robles

DIRECTOR DE TESIS

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, principalmente a mis padres, quienes han sido mi mayor fuente de inspiración y un ejemplo constante de esfuerzo, perseverancia y superación. A mis hermanas, por su cariño, apoyo y por estar presentes en los momentos de esfuerzo y aprendizaje, brindándome siempre palabras de aliento, para seguir adelante, poder continuar y cumplir cada una de mis metas.

A todas las personas que encontré a lo largo de este camino en la ciudad de Quito, quienes se convirtieron en un apoyo importante durante esta etapa de mi vida. Finalmente, a todas aquellas personas que, de una manera u otra, aportaron con su presencia, apoyo y palabras de motivación para alcanzar esta meta.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Internacional del Ecuador y a la Escuela de Nutriología por la formación académica recibida y por las herramientas que hicieron posible el desarrollo de este trabajo. A mi tutora, por su orientación, sus observaciones y el acompañamiento durante el proceso de investigación. A mis docentes, compañeros y familiares, por sus enseñanzas, su apoyo y su motivación a lo largo de esta etapa.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACION DE AUTORIA	2
APROBACIÓN DEL TUTOR	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
ÍNDICE GENERAL.....	2
INDICE DE TABLAS	8
INDICE DE FIGURAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
INTRODUCCION	13
Importancia Epidemiológica y Clínica de MASLD	13
Vínculo con la Obesidad, Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico	13
Transición Nutricional: Azúcares Añadidos y Bebidas Azucaradas	13
Interés Científico en la Fructosa Dietética y Mecanismos de Daño	13
Controversia y Discrepancias en la Evidencia Científica	15
JUSTIFICACION	17
Relevancia científica	17
Relevancia clínica	17
Relevancia para la salud pública	18
Relevancia académica	18
MARCO TEORICO.....	19
1. Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)	19
1.1. Definición y evolución de la nomenclatura	19
1.2. Diagnóstico y valoración de la progresión	22
1.3. Epidemiología	25
1.4. Factores de riesgo	27
2. Fructosa dietética	28
2.1. Definición y características	28

2.2. Fuentes dietéticas de fructosa	30
2.3. Mecanismos fructosa-MASLD	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
PREGUNTA DE INVESTIGACION	44
OBJETIVO GENERAL	44
OBJETIVOS ESPECIFICOS	44
HIPOTESIS	44
MARCO METODOLÓGICO	45
Diseño del estudio	45
Pregunta de investigación	45
Fuentes de información	46
Estrategia de búsqueda bibliográfica	47
Relacionados con la exposición	47
Relacionados con la enfermedad	47
Relacionados con los desenlaces	48
Criterios de Selección	48
Criterios de inclusion	48
Criterios de exclusión	49
Proceso de selección de los estudios	49
Extracción de la información	50
Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	51
Síntesis y análisis de la información	51
Consideraciones éticas	52
RESULTADOS	53
Resultados de la búsqueda bibliográfica	53
Resultados según los objetivos específicos	68
Evidencia científica sobre la asociación entre el consumo de fructosa dietética y el desarrollo de MASLD	68
DISCUSIÓN	74
Hallazgo principal	74
Interpretación de la evidencia	74
Comparación entre estudios	75
Fructosa natural frente a fructosa añadida	76

Coherencia biológica	76
Calidad de la evidencia	77
Implicaciones clínicas y nutricionales	77
Fortalezas y limitaciones de la revisión.....	78
Vacíos de conocimiento	78
CONCLUSIÓN.....	79
RECOMENDACIONES	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

INDICE DE TABLAS

Table 1	21
Table 2	24
Table 4	34
Table 5	46
Table 6	55
Table 7	57
Table 8	60

INDICE DE FIGURAS

Figure 1 Diagrama de flujo para SLD y sus subcategorías. Fuente (Tacke et al., 2024)	25
Figure 2 Metabolismo de la fructosa Fuente: (Campbell et al., 2014).....	30
Figure 3 Influencia de la fructosa dietética en el metabolismo Fuente (Sindhunata et al., 2022)	31
Figure 4 Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática sobre Fructosa dietética y MASLD. Realizado por autor	54
Figure 5 Principales mecanismos fisiopatológicos relacionados con el consumo de fructosa dietética y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos en la revisión.	71

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ALT	Alanina aminotransferasa
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
AST	Aspartato aminotransferasa
ChREBP	Carbohydrate Response Element-Binding Protein
CD14	Cluster de diferenciación 14
CD68	Cluster de diferenciación 68
CT	Colesterol total
DNL	Lipogénesis de novo
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ER	Retículo endoplásmico
GSH	Glutación reducido
GSSG	Disulfuro de glutatión
HFCS	Jarabe de maíz alto en fructosa (<i>High-Fructose Corn Syrup</i>)
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
JAMF	Jarabe de maíz alto en fructosa
KHK	Ketohexocinasa
KHK-C	Isoforma C de la ketohexocinasa
MAFLD	Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (<i>Metabolic Associated Fatty Liver Disease</i>)
MASLD	Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease</i>)
mTOR	Diana mecanística de la rapamicina en mamíferos
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólico (<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)

NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RoB 2	Risk of Bias 2
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SYRCLE	<i>Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation</i>
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
USP2	Ubiquitin-Specific Protease 2

Elaborado por Elsy Antepara.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) constituye la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial y representa un importante problema de salud pública debido a su estrecha relación con la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades cardiometabólicas. En este contexto, la fructosa dietética ha sido ampliamente estudiada por su posible participación en el desarrollo y progresión de esta enfermedad. **Objetivo:** El objetivo de la presente revisión sistemática fue presentar la evidencia científica reciente sobre el rol de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de MASLD. **Metodología:** La búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo la metodología PRISMA 2020 en las bases de datos PubMed y Scopus, incluyendo estudios publicados entre 2020 y 2026 en inglés y español. Se analizaron 20 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, entre ellos investigaciones experimentales, ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas. **Resultados:** La evidencia mostró que el consumo excesivo de fructosa favorece la lipogénesis de novo, el estrés oxidativo, la inflamación, la resistencia a la insulina y las alteraciones del eje intestino-hígado, mecanismos que contribuyen al desarrollo y progresión de MASLD. Asimismo, los estudios de intervención evidenciaron que la reducción de la ingesta de fructosa mejora parámetros metabólicos y disminuye la esteatosis hepática. **Conclusión:** Se concluye que la fructosa dietética desempeña un papel relevante en la fisiopatología de MASLD; sin embargo, se requieren estudios clínicos prospectivos que permitan establecer una relación causal más robusta y definir estrategias nutricionales dirigidas a la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. **Palabras clave** *fructosa dietética, MASLD, lipogénesis de novo, resistencia a la insulina, estrés oxidativo*

ABSTRACT

Background: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has become the leading cause of chronic liver disease worldwide and represents a major public health challenge due to its close association with obesity, type 2 diabetes mellitus, and other cardiometabolic disorders. Dietary fructose has attracted considerable attention because of its potential role in the development and progression of this disease. **Objective:** To present the recent scientific evidence regarding the role of dietary fructose in the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Methods:** A systematic literature review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Articles published between 2020 and 2026 were retrieved from the PubMed and Scopus databases. Studies published in English or Spanish that evaluated the association between dietary fructose and MASLD were included. Twenty studies met the eligibility criteria, including experimental studies, clinical trials, observational studies, and systematic reviews. **Results:** The available evidence indicates that excessive dietary fructose intake promotes de novo lipogenesis, oxidative stress, chronic low-grade inflammation, insulin resistance, and alterations in the gut–liver axis, all of which contribute to the onset and progression of MASLD. Intervention studies further demonstrated that reducing fructose consumption improves metabolic parameters and decreases hepatic steatosis. **Conclusions:** Current evidence supports a significant role of dietary fructose in the pathophysiology of MASLD. Nevertheless, additional well-designed prospective clinical studies are needed to establish a stronger causal relationship and to define evidence-based nutritional strategies for the prevention and management of this disease.

Keywords: *dietary fructose; MASLD; de novo lipogenesis; insulin resistance; oxidative stress.*

INTRODUCCIÓN

Importancia Epidemiológica y Clínica de MASLD

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés, previamente conocida como NAFLD) se ha consolidado en los últimos años como causa más frecuente de hepatopatía crónica a nivel mundial, afectando a más del 30% de la población adulta global. Su relevancia clínica no sólo radica en su elevada prevalencia, sino en su capacidad de progresar desde una esteatosis simple hasta formas más graves como la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), cirrosis y carcinoma hepatocelular, representando una gran carga económica y de salud pública (Rinella et al., 2025; Younossi et al., 2023).

Vínculo con la Obesidad, Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

La patogénesis de MASLD está estrechamente ligada a la epidemia contemporánea de obesidad y trastornos cardiometabólicos. La resistencia a la insulina actúa como el eje central de la enfermedad, promoviendo una lipólisis periférica descontrolada en el tejido adiposo y aumentando el flujo de ácidos grasos libres hacia el tejido hepático. Este estado de disfunción metabólica altera la homeostasis lipídica hepática, sobrepasando los mecanismos de compensación y favoreciendo el depósito lipídico intrahepático (Powell et al., 2021; Rinella et al., 2025).

Transición Nutricional: Azúcares Añadidos y Bebidas Azucaradas

Paralelamente al incremento de los trastornos metabólicos, la última década se ha caracterizado por una profunda transición nutricional global, marcada por el consumo desmedido de ultraprocesados y azúcares añadidos, especialmente a través de las bebidas azucaradas y los jarabes de maíz ricos en fructosa. Esta sobrecarga calórica e hidrato-carbonada en matriz líquida ha sido catalogada como uno de los principales desencadenantes ambientales de la disfunción metabólica sistémica (Lee et al., 2022; Powell et al., 2021).

Interés Científico en la Fructosa Dietética y Mecanismos de Daño

A diferencia de la glucosa, el metabolismo de la fructosa es manejado casi exclusivamente por el hígado de forma incondicional a través de la cetohecoquinasa isoforma C (KHK-C), evadiendo la regulación de la fosfofructocinasa-1. Dicha absorción desregulada incrementa masivamente la lipogénesis *de novo*, produciendo una depleción de ATP intracelular y generando

un estado de estrés oxidativo y una respuesta proinflamatoria (Herman & Birnbaum, 2021; Powell et al., 2021).

Modelos experimentales recientes respaldan estos mecanismos. Por ejemplo, la exposición prolongada a soluciones de fructosa al 30% en modelos animales induce una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias como interleucina-1 beta, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa demostrando su capacidad para desencadenar estadios iniciales y subclínicos de MASLD por medio de la alteración redox y el desequilibrio en los pares antioxidantes glutatión/disulfuro de glutatión (GSH/GSSG) y cisteína/cistina (Cys/CySS) (De Souza et al., 2026; Herman & Birnbaum, 2021).

Los pares redox glutatión/disulfuro de glutatión (GSH/GSSG) y cisteína/cistina (Cys/CySS) constituyen indicadores clave del estado oxidativo celular y sistémico. En condiciones como la MASLD, se ha descrito un desplazamiento hacia un estado más oxidado de estos sistemas, reflejando un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante (Huneault et al., 2026).

Un estudio experimental realizado en ratas Wistar rat en Brasil demostró que la exposición prolongada a fructosa ejerce efectos adversos significativos sobre la homeostasis hepática, favoreciendo el desarrollo de Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés). En este modelo, la administración de una solución de fructosa al 30% en el agua de bebida durante 100 días se asoció con un incremento significativo de citocinas proinflamatorias (De Souza et al., 2026).

El aumento de estos mediadores inflamatorios sugiere que la fructosa induce un estado proinflamatorio sistémico y hepático, contribuyendo a la acumulación de lípidos en los hepatocitos mediante mecanismos como la lipogénesis *de novo* y la alteración del metabolismo energético. Estos hallazgos respaldan el papel de la fructosa en la inducción temprana de cambios compatibles con esteatosis hepática, reflejando etapas iniciales y subclínicas de la MASLD (De Souza et al., 2026).

En conjunto, estos hallazgos respaldan el papel central del estrés oxidativo en la fisiopatología de la MASLD, y sugieren que el consumo elevado de fructosa puede contribuir a su desarrollo y progresión mediante la alteración del equilibrio redox hepático (Huneault et al., 2026).

Un estudio experimental en ratas Sprague-Dawley rat demostró que el consumo de una solución de fructosa al 30% induce alteraciones significativas en la homeostasis del hierro y favorece el daño hepático. Este efecto es comparable al observado en modelos de dieta alta en grasas. Específicamente, se evidenció un aumento en la expresión hepática de CD14 y CD68 (ED-1), marcadores asociados a la activación e infiltración de macrófagos (Alwahsh et al., 2025).

La activación de estas células inmunes contribuye a la amplificación de la respuesta inflamatoria hepática y al estrés oxidativo, mecanismos clave en la fisiopatología de la MASLD. Estos hallazgos sugieren que el consumo elevado de fructosa no solo altera el metabolismo lipídico, sino que también interfiere con la regulación del hierro y promueve la activación del sistema inmune innato, favoreciendo la progresión del daño hepático (Alwahsh et al., 2025).

Controversia y Discrepancias en la Evidencia Científica

A pesar de la sólida plausibilidad biológica observada en investigaciones preclínicas, el impacto real de la fructosa en humanos continúa siendo un tema de intenso debate científico. Existen marcadas discrepancias en la literatura en relación con la función de la matriz nutricional del alimento y el diseño del estudio. Mientras que algunos ensayos relacionan directamente la fructosa libre con el daño hepático, estudios observacionales poblacionales recientes han mostrado hallazgos contradictorios. Por ejemplo, en cohortes de adultos mayores, se ha observado una asociación neutra e incluso inversamente significativa entre ciertas fuentes de fructosa/edulcorantes y la presencia de MASLD. Estas inconsistencias sugieren que variables como la cantidad total ingerida, la matriz (sólida vs. líquida), el estado normocalórico vs. hipercalórico y la presencia de fibra modifican sustancialmente su efecto metabólico final (Lee et al., 2022; Saarinen et al., 2026).

Un estudio transversal realizado por investigadores finlandeses incluyó a 1.531 participantes (666 hombres y 865 mujeres) con edades entre 53 y 73 años, con el objetivo de

evaluar la relación entre la ingesta de fructosa dietética y la MASLD. La ingesta promedio de fructosa fue de 33 g/día, de los cuales aproximadamente el 34,5% provenía de edulcorantes. Mediante análisis de varianza y modelos de regresión logística, los autores observaron una asociación inversa significativa entre la ingesta de fructosa proveniente de edulcorantes y la presencia de MASLD, con una reducción relativa del riesgo cercana al 78%. Estos hallazgos sugieren que, en este contexto poblacional, una mayor proporción de fructosa derivada de edulcorantes no se asoció con un incremento del riesgo de enfermedad hepática (Saarinen et al., 2026).

Asimismo, la ingesta elevada de fructosa dietética (particularmente >33% del aporte calórico), especialmente durante el período nocturno, se ha asociado con un incremento en la oxidación de estos pares redox y una disminución de la capacidad antioxidante (Huneault et al., 2026). Este fenómeno podría estar mediado por un aumento de la lipogénesis de novo, disfunción mitocondrial y sobreproducción de radicales libres (Huneault et al., 2026).

La administración de dosis elevadas de fructosa (≥ 1 g/kg) conduce a su metabolismo predominante a nivel hepático, tras su absorción en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno. Cuando la carga de fructosa excede la capacidad de absorción intestinal, una fracción puede alcanzar el colon, donde es metabolizada por la microbiota, generando metabolitos que pueden influir en la homeostasis metabólica (Rabbani & Thornalley, 2025).

En condiciones habituales, el hígado capta aproximadamente el 70% de la fructosa ingerida, lo que corresponde a cerca de 40 g en una carga oral elevada. A diferencia de la glucosa, la fructosa es rápidamente fosforilada en el hepatocito, favoreciendo su entrada en vías metabólicas no reguladas por la fosfofructoquinasa. Aunque una proporción se convierte en glucosa y lactato, una fracción significativa se dirige hacia la lipogénesis de novo (Rabbani & Thornalley, 2025).

Este metabolismo hepático intensivo promueve el aumento de los depósitos de glucógeno, la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, y contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina hepática. Asimismo, la sobrecarga de sustratos glucolíticos genera un exceso de intermediarios metabólicos que favorecen la acumulación lipídica y el estrés metabólico en el hepatocito. En conjunto, estos mecanismos incrementan el riesgo de desarrollo y progresión de la MASLD (Rabbani & Thornalley, 2025).

JUSTIFICACIÓN

La presente revisión sistemática se justifica por su relevancia científica, clínica, en salud pública y académica, a través del abordaje del papel de la fructosa dietética en la patogénesis de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).

Relevancia científica

La MASLD conforma una enfermedad multifactorial en el que su fisiopatología continúa siendo objeto de investigación. Actualmente, la fructosa dietética es objeto de creciente interés debido a su posible participación en mecanismos como la lipogénesis *de novo*, el estrés oxidativo, la inflamación y la resistencia a la insulina. Aunque existe evidencia experimental que respalda estos mecanismos, diversos estudios clínicos muestran resultados heterogéneos, generando debate sobre la magnitud de su contribución al desarrollo y progresión de esta patología. Por lo que resulta necesario integrar y analizar críticamente la evidencia científica reciente para distinguir entre asociaciones observacionales y posibles relaciones causales, al igual que la identificación de coincidencias, controversias y vacíos de conocimiento que permitan el desarrollo de futuras investigaciones.

Relevancia clínica

Desde el punto de vista clínico, esta revisión aporta una síntesis actualizada de la evidencia disponible sobre el efecto de la fructosa dietética en la fisiopatología de MASLD, brindando elementos que pueden contribuir al fortalecimiento del abordaje nutricional de los pacientes con alto riesgo cardiometabólico. Además, permite identificar las principales fuentes dietéticas de fructosa asociadas con mayor riesgo de daño hepático y proporciona información útil para orientar

recomendaciones nutricionales orientadas a la prevención y al manejo integral de personas con obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y MASLD.

Relevancia para la salud pública

La disponibilidad y el consumo habitual de bebidas azucaradas, alimentos ultraprocesados y productos que contienen jarabe de maíz de alta fructosa ha aumentado exponencialmente la exposición de este monosacárido a la población. Simultáneamente, la prevalencia de MASLD continúa en crecimiento y representa una de las principales causas de hepatopatía crónica a nivel mundial, con importantes repercusiones sanitarias y económicas. Por lo que en este contexto, la prevención mediante intervenciones nutricionales forma una estrategia potencialmente modificable que podría contribuir a la disminución de la carga de la enfermedad y sus complicaciones, fortaleciendo las acciones de promoción de la salud y prevención de enfermedades crónicas no transmisibles.

Relevancia académica

Académicamente, la presente investigación actualiza y sintetiza la evidencia científica publicada entre enero 2020 y julio 2026 sobre la relación entre la fructosa dietética y MASLD, a través de una revisión sistemática desarrollada conforme a los parámetros de la metodología PRISMA 2020. Los hallazgos identificados permiten identificar tendencias, fortalezas y limitaciones de la literatura disponible, resaltar necesidades de investigación futura, particularmente en relación con estudios clínicos prospectivos que permitan esclarecer la influencia de la fructosa dietética en la evolución de MASLD y fortalecer la toma de decisiones basada en evidencia.

MARCO TEÓRICO

1. Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)

1.1. Definición y evolución de la nomenclatura

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés) actualmente constituye la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial y representa la manifestación hepática de la disfunción metabólica. La comprensión de esta entidad ha evolucionado considerablemente durante los últimos años, lo que ha motivado modificaciones en su nomenclatura con el objetivo de reflejar con mayor precisión su fisiopatología y facilitar su aplicación clínica.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)

En 1980, Ludwig y colaboradores introdujeron el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH) para describir un cuadro histológico similar al observado en la enfermedad hepática alcohólica, pero en pacientes sin consumo significativo de alcohol. Posteriormente, en 1986, Schaffner y Thaler propusieron el término enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), el cual engloba un espectro de alteraciones caracterizadas por acumulación de grasa hepática en ausencia de otras causas secundarias, especialmente el consumo excesivo de alcohol (Kim et al., 2025).

No obstante, con el paso del tiempo esta nomenclatura recibió diversas críticas porque definía la enfermedad por exclusión y centraba el diagnóstico en la ausencia de consumo de alcohol, sin considerar que la mayoría de los pacientes presentaban alteraciones metabólicas como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o dislipidemia. Asimismo, el uso del término "no alcohólico" fue considerado potencialmente estigmatizante y poco representativo de la fisiopatología de la enfermedad (Kim et al., 2025).

Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD)

Con el objetivo de superar estas limitaciones, se propuso el término enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD, *Metabolic Associated Fatty Liver Disease*), el cual establece criterios diagnósticos positivos basados en la presencia de esteatosis hepática acompañada de sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de disfunción metabólica. Dicho cambio permitió reconocer el papel central de las alteraciones metabólicas en la fisiopatología de la enfermedad y facilitó la inclusión de pacientes que previamente eran excluidos por presentar un consumo moderado de alcohol o coexistencia con otras enfermedades hepáticas (Kim et al., 2025).

No obstante, el término MAFLD generó controversias, principalmente porque mantenía la palabra "graso" dentro de la nomenclatura y coexistía con la terminología previa, dificultando la comparación entre estudios clínicos y epidemiológicos.

Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)

En 2023, mediante un consenso Delphi internacional en el que participaron más de 200 expertos, se propuso una nueva clasificación de las enfermedades hepáticas esteatósicas. Como resultado, el término NAFLD fue reemplazado por enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), mientras que la antigua NASH pasó a denominarse esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis*). Ambas entidades quedaron incluidas dentro de una categoría más amplia denominada enfermedad hepática esteatósica (SLD, *Steatotic Liver Disease*), la cual engloba todas las formas de esteatosis hepática independientemente de su etiología (Kim et al., 2025).

Este nuevo sistema de clasificación permite emplear una terminología más precisa, basada en criterios positivos de diagnóstico y libre de términos potencialmente estigmatizantes, favoreciendo la uniformidad en la investigación y la práctica clínica.

Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y alcohol (MetALD)

Dentro de esta nueva clasificación también se incorporó el término enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y alcohol (MetALD, *Metabolic Dysfunction-Associated Alcohol-Related Liver Disease*), para aquellos pacientes que presentan criterios de MASLD y, simultáneamente, un consumo de alcohol superior al permitido para MASLD pero inferior al establecido para enfermedad hepática alcohólica (140–350 g/semana en mujeres y 210–420 g/semana en hombres) (Kim et al., 2025).

La inclusión de MetALD reconoce que la disfunción metabólica y el consumo de alcohol pueden coexistir y actuar de forma sinérgica en la progresión del daño hepático. Varios estudios han demostrado que esta combinación incrementa significativamente el riesgo de fibrosis avanzada, cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad, lo que resalta la necesidad de una evaluación clínica individualizada y de estrategias terapéuticas dirigidas tanto al control de los factores metabólicos como a la reducción del consumo de alcohol (De et al., 2025; Kim et al., 2025).

Table 1

Terminología de la enfermedad hepática

Terminología	Año	Características principales
NASH	1980	Describe la esteatohepatitis en ausencia de consumo significativo de alcohol.
NAFLD	1986	Define la enfermedad por exclusión del consumo de alcohol y otras hepatopatías.
MAFLD	2020	Introduce criterios diagnósticos positivos basados en disfunción metabólica.
MASLD	2023	Sustituye a NAFLD; incorpora criterios positivos y elimina la terminología estigmatizante.
MetALD	2023	Describe la coexistencia de disfunción metabólica y consumo moderado de alcohol.

Elaborado por: Elsy Antepara

1.2. Diagnóstico y valoración de la progresión

El diagnóstico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) se basa en la demostración de esteatosis hepática acompañada de evidencia de disfunción metabólica. A diferencia de su antigua definición de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la clasificación actual utiliza criterios diagnósticos positivos, resaltando el papel central de los factores cardiometabólicos en el desarrollo de la enfermedad (De et al., 2025).

Criterios diagnósticos de MASLD

Para establecer el diagnóstico de MASLD deben cumplirse dos condiciones fundamentales:

a) Evidencia de esteatosis hepática

La esteatosis hepática puede demostrarse mediante diferentes métodos diagnósticos, entre los que se incluyen la ecografía hepática, la elastografía con parámetro de atenuación controlada (Controlled Attenuation Parameter, CAP), la resonancia magnética, la biopsia hepática y diversos biomarcadores séricos validados. La selección del método dependerá de la disponibilidad, la indicación clínica y la precisión diagnóstica requerida (De et al., 2025):

b) Presencia de al menos un factor de riesgo cardiometabólico

Además de la evidencia de esteatosis, el paciente debe presentar al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiometabólico como:

1. Sobrepeso u obesidad.
2. Circunferencia abdominal aumentada.
3. Prediabetes o diabetes mellitus tipo 2.
4. Hipertensión arterial o tratamiento antihipertensivo.
5. Hipertrigliceridemia o tratamiento hipolipemiente.
6. Colesterol HDL disminuido o tratamiento específico.
7. Resistencia a la insulina.

8. Otras alteraciones metabólicas compatibles con síndrome metabólico (De et al., 2025).

La incorporación de estos criterios positivos representa una de las principales ventajas de la nueva nomenclatura, ya que permite identificar de manera más precisa a los pacientes cuya enfermedad hepática se encuentra directamente relacionada con la disfunción metabólica.

Métodos diagnósticos

Diversas herramientas permiten confirmar la presencia de esteatosis hepática y valorar la gravedad de la enfermedad. La ecografía constituye el método de primera línea por su amplia disponibilidad y bajo costo, aunque presenta menor sensibilidad para detectar grados leves de infiltración grasa. La elastografía con CAP mejora la cuantificación de la esteatosis y permite, además, evaluar la rigidez hepática. La resonancia magnética ofrece una mayor precisión para cuantificar el contenido de grasa hepática. La biopsia continúa siendo el patrón de referencia para confirmar el diagnóstico, diferenciar esteatohepatitis y establecer el estadio de fibrosis, aunque su uso se limita por ser un procedimiento invasivo (De et al., 2025).

Valoración no invasiva de la fibrosis

Una vez establecido el diagnóstico de MASLD, es fundamental estratificar el riesgo de fibrosis. La fibrosis avanzada constituye el principal predictor de morbilidad hepática y cardiovascular (De et al., 2025; Tacke et al., 2024).

Actualmente se recomienda un enfoque escalonado basado en herramientas no invasivas. Entre las más utilizadas se encuentran:

- **Índice FIB-4** utilizado como prueba inicial para estimar el riesgo de fibrosis avanzada (De et al., 2025; Tacke et al., 2024).
- **Elastografía transitoria** permite medir la rigidez hepática y mejorar la clasificación del riesgo (De et al., 2025; Tacke et al., 2024).

- **Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test**, basado en biomarcadores séricos relacionados con el remodelado de la matriz extracelular, útil para identificar fibrosis significativa y avanzada (De et al., 2025; Tacke et al., 2024).

Table 2

Métodos diagnósticos utilizados en la evaluación de la MASLD

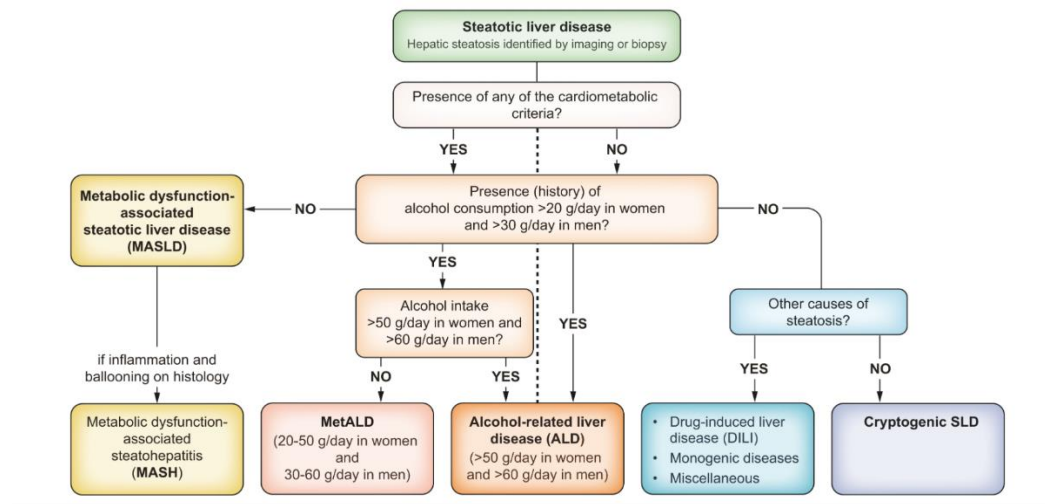
Método	Utilidad principal	Ventajas	Limitaciones
Ecografía	Detección de esteatosis	Disponible, bajo costo	Baja sensibilidad en esteatosis leve
Elastografía con CAP	Cuantificación de grasa y fibrosis	No invasiva, reproducible	Disponibilidad limitada
Resonancia magnética	Cuantificación precisa de grasa hepática	Alta sensibilidad y especificidad	Alto costo
Biopsia hepática	Confirmación diagnóstica y estadificación	Patrón de referencia	Invasiva, riesgo de complicaciones
FIB-4	Tamizaje de fibrosis avanzada	Fácil cálculo, bajo costo	Menor precisión en casos intermedios
ELF	Estimación de fibrosis mediante biomarcadores	Buena capacidad pronóstica	Disponibilidad limitada

Elaborado por: Elsy Antepara.

Fuente: Adaptado del consenso internacional multidisciplinario para la redefinición de la nomenclatura y criterios diagnósticos de las enfermedades hepáticas esteatósicas (2023).

Figure 1

Diagrama de flujo para SLD y sus subcategorías.



Fuente (Tacke et al., 2024)

1.3. Epidemiología

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica constituye una de las principales manifestaciones hepáticas de la disfunción metabólica. La caracterización epidemiológica de esta entidad ha evolucionado paralelamente a los cambios en su nomenclatura. La Comunidad Mundial de Hepatología estableció criterios más precisos para caracterizar las diferentes formas de enfermedad hepática esteatósica, incluyendo la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y las formas relacionadas con la coexistencia de factores metabólicos y consumo de alcohol (Ochoa-Allemant et al., 2023).

La distribución de la enfermedad presenta diferencias según las características demográficas y metabólicas de las poblaciones estudiadas. Un estudio epidemiológico, los adultos hispanos presentaron una elevada prevalencia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (22,3 %). También, este grupo presentó una prevalencia de 10,3 % de enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y alcohol con predominio del componente metabólico, 5,6 % con predominio del componente relacionado con el alcohol y 5,4 % de

enfermedad hepática asociada al alcohol. Entre los adultos hispanos con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica se observó, además, una elevada prevalencia de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica de alto riesgo (18,0 %) y fibrosis avanzada (21,1 %) (Ochoa-Allemant et al., 2023).

Las diferencias epidemiológicas también se relacionan con determinantes sociales de la salud. Los adultos con enfermedad hepática asociada al alcohol con predominio metabólico presentaron una mayor frecuencia de condiciones sociales desfavorables, particularmente relacionadas con inseguridad alimentaria, acceso limitado a la atención sanitaria y vivir solos (Ochoa-Allemant et al., 2023).

Relación con la fibrosis y las complicaciones metabólicas

La gravedad de la enfermedad también presenta una relación con la presencia de fibrosis hepática. En un estudio poblacional que incluyó 220 pacientes, con una mediana de edad de 53 años y una mediana de seguimiento de 9,9 años, 165 pacientes presentaban fibrosis F0-F2 y 55 fibrosis F3-F4 al inicio del seguimiento. Los pacientes con fibrosis F3-F4 presentaron una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares comparado con aquellos con fibrosis F0-F2 (29,4 % frente a 13,1 %; HR 2,42; IC 95 %: 1,26-4,6; $p = 0,008$). También, la diabetes mellitus se presentó con mayor frecuencia en el grupo con fibrosis avanzada (53,3 % frente a 20,2 %; HR 3,04; IC 95 %: 1,99-4,86; $p < 0,001$) (Choque Vargas et al., 2025).

Durante el seguimiento, se produjeron complicaciones relacionadas con la cirrosis en 9 de los 55 pacientes con fibrosis F3-F4 y en 1 de los 165 pacientes con fibrosis F0-F2 (HR 26,3; IC 95 %: 3,3-208,3; $p = 0,002$). El análisis multivariante identificó a la fibrosis hepática como predictor independiente de diabetes incidente y de complicaciones de la cirrosis. Además, los eventos cardiovasculares se asociaron con la presencia de diabetes y con la relación aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (Choque Vargas et al., 2025).

1.4. Factores de riesgo

La MASLD se caracteriza por su estrecha relación con alteraciones metabólicas. Los principales factores cardiometabólicos asociados incluyen el exceso adiposidad, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus tipo 2. La presencia simultánea de varios factores metabólicos se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar y progresar la enfermedad (Sheth & Chopra, 2026).

Entre los principales factores de riesgo se encuentran:

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad constituyen factores metabólicos estrechamente relacionados con la MASLD. Se consideran valores de índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² como sobrepeso u obesidad en la población general, a diferencia de que en personas de origen asiático se utilizan puntos de corte inferiores, de acuerdo con su mayor susceptibilidad metabólica (Sheth & Chopra, 2026).

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial forma parte de los principales factores cardiometabólicos asociados a MASLD y frecuentemente coexiste con otras alteraciones metabólicas, específicamente obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia (Sheth & Chopra, 2026).

Dislipidemia

Las alteraciones del metabolismo de los lípidos forman parte de los factores asociados a MASLD. La presencia de hipertrigliceridemia y otras alteraciones del perfil lipídico se asocia con el contexto de disfunción metabólica característico de esta enfermedad (Sheth & Chopra, 2026).

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 constituye uno de los principales factores de riesgo metabólico para MASLD. Su presencia adquiere especial importancia debido a su asociación tanto con la aparición de la enfermedad como con una mayor probabilidad de progresión. En pacientes con fibrosis avanzada, la diabetes también se ha relacionado con mayor frecuencia de complicaciones durante el seguimiento (Sheth & Chopra, 2026).

Otros factores asociados

Además de los principales factores cardiometabólicos, diversas enfermedades se han relacionado con MASLD independientemente de su asociación con la obesidad. Entre ellas se encuentran el síndrome ovárico metabólico poliendócrino, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad renal crónica y los antecedentes de colecistectomía (Sheth & Chopra, 2026)

La coexistencia de múltiples factores metabólicos adquiere especial relevancia, porque los pacientes que presentan más de un factor de riesgo tienen una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad (Sheth & Chopra, 2026).

MASLD y enfermedad cardiovascular

La relación entre MASLD y enfermedad cardiovascular constituye un aspecto clínicamente relevante debido a la frecuente coexistencia de factores de riesgo cardiometabólico. Aunque no se ha establecido con certeza que MASLD constituye de manera independiente una causa de enfermedad cardiovascular, varios estudios han descrito asociaciones con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, arritmias e insuficiencia cardíaca (Sheth & Chopra, 2026).

2. Fructosa dietética

2.1 Definición y características

La fructosa es un monosacárido presente de manera natural en diversos alimentos y constituye una fuente importante de azúcares en la alimentación humana. A diferencia de la glucosa, su metabolismo presenta características particulares, debido a que su captación y

procesamiento inicial ocurren principalmente a nivel intestinal y hepático. La fructosa se absorbe en el epitelio intestinal mediante el transportador GLUT5, una proteína transportadora facilitadora independiente de sodio. Después es transportada hacia la circulación portal para su metabolismo, principalmente en el hígado (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2025; Sindhunata et al., 2022).

Una vez que alcanza el hígado, la fructosa es fosforilada por la fructoquinasa o cetohecoquinasa para formar fructosa-1-fosfato, utiliza ATP como fuente de energía. Esta vía metabólica constituye una de las principales diferencias respecto al metabolismo de la glucosa, cuya fosforilación se encuentra sometida a mecanismos regulatorios diferentes (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2025).

La fructosa-1-fosfato es escindida por la aldolasa B, dando lugar a dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído. Estas moléculas pueden incorporarse a las vías metabólicas de los carbohidratos. La dihidroxiacetona fosfato puede convertirse en gliceraldehído-3-fosfato y participar en la glucólisis, mientras que los intermediarios derivados del metabolismo de la fructosa también pueden proporcionar esqueletos de carbono para la síntesis de glicerol y, posteriormente, de triacilgliceroles y fosfolípidos (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2025).

Los productos del metabolismo de la fructosa pueden incorporarse posteriormente a distintas rutas metabólicas hepáticas. Dependiendo de los requerimientos energéticos y metabólicos, estos intermediarios pueden participar en la glucólisis, la gluconeogénesis, la síntesis de glucógeno o la producción de lactato. También, algunos de sus intermediarios pueden contribuir a la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (Roy-Chowdhury & Roy-Chowdhury, 2025).

Una característica relevante del metabolismo hepático de la fructosa es su incorporación a las vías metabólicas ocurre por una ruta con menor regulación que la correspondiente al metabolismo de la glucosa. Por eso, una elevada disponibilidad de fructosa puede favorecer la generación de intermediarios metabólicos utilizados para la síntesis de lípidos. Dicha particularidad constituye la base metabólica para estudiar la posible relación entre la exposición dietética a fructosa y la acumulación de grasa hepática, aspecto que será desarrollado



La fructosa es un monosacárido presente de manera natural en diversos alimentos y también incorporado de forma importante a la alimentación mediante azúcares añadidos. El incremento de su disponibilidad dietética está relacionada históricamente con la incorporación de edulcorantes derivados del maíz con alto contenido de fructosa, introducidos en la industria alimentaria a partir de la segunda mitad del siglo XX. Su utilización se extendió debido a características como su mayor poder edulcorante y solubilidad en comparación con otros azúcares. (Hallfrisch, 1990).

30

La fructosa presenta diferencias en su utilización metabólica respecto a la glucosa y los almidones. Una proporción importante de la fructosa absorbida es metabolizada en el hígado, donde sus intermediarios pueden incorporarse a diferentes vías metabólicas. En condiciones de elevada disponibilidad, estos intermediarios pueden contribuir a la síntesis de triglicéridos, lo que ha llevado a considerar a la fructosa como un sustrato potencialmente más lipogénico que la glucosa en determinadas condiciones metabólicas (Hallfrisch, 1990).

La respuesta metabólica a la fructosa puede variar de acuerdo con las características individuales y el contexto metabólico de la persona. Está descrito mayores alteraciones metabólicas en personas con hipertensión, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2 y en mujeres posmenopáusicas, comparado con individuos jóvenes y metabólicamente sanos (Hallfrisch, 1990).

En el contexto de una alimentación caracterizada por una elevada disponibilidad energética, el consumo crónico de fructosa ha sido relacionado con diferentes alteraciones metabólicas. Johnson et al. (2026) planteó que la fructosa puede actuar como una señal de disponibilidad energética y que su consumo excesivo y sostenido puede contribuir a alteraciones características del síndrome metabólico (Johnson et al., 2026).

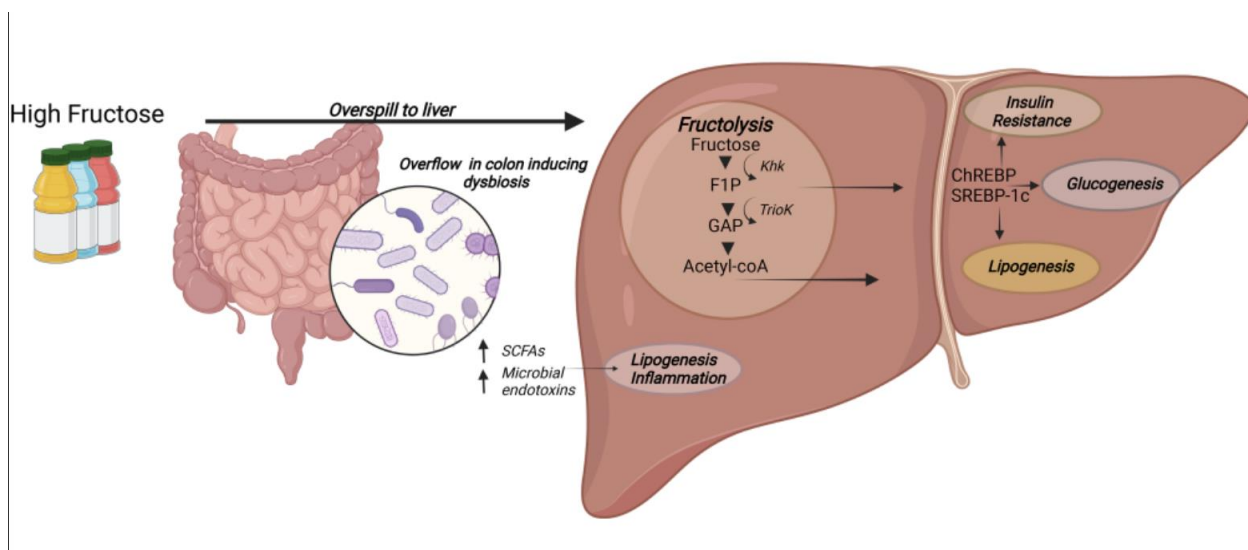


Figure 3

Influencia de la fructosa dietética en el metabolismo Fuente (Sindhunata et al., 2022)

Al ser un monosacárido cetohexosa presente de forma natural en la dieta humana, pero cuyo consumo global ha aumentado drásticamente debido a su incorporación masiva como edulcorante industrial (Coronati et al., 2022; Yu et al., 2021).

Desde el punto de vista fisiopatológico, es preciso clasificar sus fuentes alimentarias en dos categorías principales: fuentes naturales de matriz compleja e industriales o azúcares añadidos/libres. Esta distinción es determinante para la patogénesis del hígado graso asociado a disfunción metabólica, porque la tasa de absorción y la cinética del flujo portal hepático varían significativamente según la estructura física y nutricional del alimento (Coronati et al., 2022; Lee et al., 2022).

Fuentes Naturales de Fructosa

En su forma natural, la fructosa es consumida conjuntamente con fibra dietética (soluble e insoluble), agua, micronutrientes y compuestos fitoquímicos (polifenoles), modificando sustancialmente su velocidad de absorción intestinal mediada por el transportador GLUT5 (Muriel et al., 2021; Yu et al., 2021).

- **Frutas frescas y desecadas:** Constituyen la fuente natural primaria. Las concentraciones de fructosa varían según la especie. Por ejemplo, las manzanas y peras poseen una elevada proporción de fructosa libre respecto a glucosa, mientras que en los cítricos la relación es más equilibrada. Los frutos secos (pasas, dátiles, higos) presentan una alta densidad energética y mayor concentración de fructosa por gramo debido a la deshidratación (Coronati et al., 2022; Lee et al., 2022).
- **Miel y jarabes naturales:** La miel contiene aproximadamente un 40% de fructosa y un 35% de glucosa. A pesar de ser un alimento no procesado, la ausencia de fibra estructural hace que su absorción sea similar al de un azúcar libre (Coronati et al., 2022; Lee et al., 2022).
- **Hortalizas y vegetales:** Ciertas verduras, como la remolacha, cebolla y pimiento, aportan cantidades modestas de fructosa, acompañadas de carbohidratos complejos y fibra estructural (Yu et al., 2021).

La mayor parte del exceso metabólico de fructosa en la dieta occidental moderna proviene del procesamiento tecnológico de alimentos (Coronati et al., 2022; Yu et al., 2021).

- **Sacarosa (Azúcar de mesa):** Disacárido compuesto por un 50% de glucosa y un 50% de fructosa unidos por un enlace glucosídico $\alpha(1 \rightarrow 2)$. Es escindido rápidamente por la sacarasa en el borde en cepillo de las células intestinales, liberando fructosa libre en el lumen casi de forma inmediata (Coronati et al., 2022)
- **Jarabe de Maíz de Alta Fructosa (JMAF / HFCS):** Se obtiene de manera industrial a partir de la hidrólisis y posterior isomerización enzimática del almidón de maíz. Sus variantes más comunes son:
 - **HFCS-55:** Contiene 55% fructosa y 45% glucosa (utilizado predominantemente en bebidas carbonatadas) (Coronati et al., 2022; Yu et al., 2021).
 - **HFCS-42:** Contiene 42% fructosa y 58% glucosa (empleado en alimentos horneados, cereales y aderezos) (Coronati et al., 2022; Yu et al., 2021).
- **Bebidas azucaradas (SSBs - *Sugar-Sweetened Beverages*):** Constituyen el principal vector de sobrecarga metabólica. Se encuentra en refrescos, jugos de fruta industrializados (incluso los 100% fruta reconstituidos), bebidas energéticas y téis endulzados. Al ingerirse en matriz líquida, provocan un tránsito gastrointestinal ultrarrápido y un aporte portal masivo e intempestivo de fructosa (Cantoral et al., 2019; Lee et al., 2022; Muriel et al., 2021).
- **Productos Ultraprocesados:** Repostería industrial, galletas, cereales de desayuno, yogures saborizados y salsas comerciales (salsa de tomate, barbacoa), donde el HFCS/sacarosa es utilizada por sus propiedades organolépticas, alta capacidad edulcorante y bajo costo (Coronati et al., 2022; Yu et al., 2021).

Table 3

Perfil Comparativo de las Fuentes Alimentarias

Fuente Alimentaria	Matriz Nutricional	Contenido Aprox. de Fructosa	Cinética de Absorción Intestinal	Impacto Hepático Potencial (MASLD)
Bebidas Azucaradas / Refrescos	Líquida (Sin fibra ni proteínas)	20 – 30 g/ lata (355 ml)	Ultra-rápida: Saturación inmediata de la absorción intestinal.	Muy Alto: Inducción masiva de lipogénesis <i>de novo</i> (DNL) y deplesión de ATP.
Miel de Abeja	Viscosa (Sin fibra)	Aprox. 40 g/100 g	Rápida: Elevada carga por porción.	Moderado-Alto: Dependiente de la dosis calórica total.
Fruta Entera	Sólida (Rica en pectina y polifenoles)	6 – 8 g/pieza mediana	Lenta: Liberación progresiva en el intestino.	Neutro o Protector: Modula microbiota y previene picos portales.
Jugo de Fruta Comercial	Líquida (Sin fibra estructural)	12 – 20 g/vaso (250 ml)	Rápida: Pérdida de la protección de la matriz sólida.	Alto: Comportamiento metabólico similar a las bebidas azucaradas.
Ultraprocesados (Salsas/Repostería)	Sólida/Semisólida refinada	5 – 15 g/porción	Rápida a Moderada	Alto: Efecto aditivo por hipercalorismo dietético.

Elaborado por Elsy Antepara. Tomado de: (Cantoral et al., 2019; Coronati et al., 2022; Lee et al., 2022; Yu et al., 2021).

2.2. Mecanismos fructosa-MASLD

Lipogénesis de novo

La fructosa dietética puede contribuir a la acumulación de lípidos intrahepáticos a través de su conversión en intermediarios metabólicos que participan en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. Debido a las características particulares de su metabolismo hepático, una mayor disponibilidad de fructosa puede favorecer la producción de triglicéridos y, consecuentemente, contribuir al incremento del contenido lipídico intrahepático (Sindhunata et al., 2022).

La evidencia disponible ha identificado una asociación entre una mayor ingesta de fructosa y la presencia de MASLD. También, la reducción de la ingesta dietética de fructosa se ha relacionado con una disminución significativa del contenido de lípidos intrahepáticos, lo que respalda una posible relación entre la exposición dietética a fructosa y la acumulación de grasa hepática (Sindhunata et al., 2022).

Resistencia a la insulina

El metabolismo de la fructosa es manejado predominantemente por el hígado y carece de regulación por retroalimentación negativa. Mientras que la glucólisis está estrictamente regulada por la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) mediante los niveles intracelulares de ATP y citrato, la fructosa evade este punto de control metabólico, desencadenando una cascada de eventos metabólicos que promueven esteatosis, estrés oxidativo y alteración de la señalización de la insulina (Lanaspa et al., 2012; Softic et al., 2020).

Extracción Hepática Incondicional y Depleción de ATP.

La fructosa que ingresa al hepatocito a través del transportador GLUT2 es fosforilada inmediatamente por la cetohecoquinasa isoforma C (KHK-C) para formar fructosa-1-fosfato (F-1-P). La KHK-C posee una alta afinidad (K_m baja) y una velocidad máxima elevada para la fructosa (Johnson et al., 2013; Lanaspa et al., 2012).

Debido a que la KHK-C no sufre inhibición por alostetismo ni por carga energética:

- Consume ATP de forma desmedida, convirtiéndolo en ADP y AMP (Cicerchi et al., 2014; Johnson et al., 2013).
- La acumulación de AMP activa la AMP deaminasa (AMPD), desencadenando el catabolismo de purinas cuya vía final produce ácido úrico (Cicerchi et al., 2014; Johnson et al., 2013).
- El ácido úrico hepatocelular induce estrés en el mitocondria y estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), disminuyendo la síntesis de óxido nítrico y promoviendo disfunción endotelial y metabólica (Cicerchi et al., 2014).

Inducción Masiva de la Lipogénesis *de Novo* (DNL) y Aumento de DAGs.

La F-1-P es escindida por la aldolasa B en dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído, los cuales se convierten en gliceraldehído-3-fosfato. Estos intermediarios de tres carbonos ingresan directamente a la vía lipogénica como sustrato para la síntesis de acil-CoA y glicerol-3-fosfato (Herman & Birnbaum, 2021; Softic et al., 2020).

Además, la fructosa actúa como un modulador transcripcional activo:

1. **Activación de ChREBP (*Carbohydrate Response Element-Binding Protein*):** La F-1-P y sus metabolitos promueven la translocación nuclear de ChREBP, regulando al alza los genes codificantes de enzimas lipogénicas clave como la acetil-CoA carboxilasa (ACC), la ácido graso sintasa (FAS) y la esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD1) (Herman & Birnbaum, 2021).
2. **Activación de SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c*):** es una vía señalización parásita y de co-activación metabólica, que potencia la formación endógena de ácidos grasos (Herman & Birnbaum, 2021).
3. El resultado neto de la lipogénesis *de novo* exacerbada es la acumulación intrahepática de diacilgliceroles (DAG) y triacilgliceroles (TAG), lo que conduce al desarrollo de esteatosis hepática (Softic et al., 2020).

Alteración de la Señalización de Insulina por Diacilglicerol (Vía PKC ϵ).

El vínculo lipotóxico entre el metabolismo de la fructosa y la resistencia a la insulina hepática está mediado principalmente por la acumulación de sn-1,2-diacilglicerol en la membrana plasmática del hepatocito (Petersen & Shulman, 2018).

- La acumulación de DAG recluta y activa la isoforma de la proteína cinasa C: la PKC ϵ (*Protein Kinase C epsilon*) (Petersen & Shulman, 2018)
- La PKC ϵ activada fosforila el residuo Thr1160 del receptor de insulina (INSR), inhibiendo la actividad tirosina cinasa intrínseca (Petersen & Shulman, 2018).
- Como consecuencia, se interrumpe la autofosforilación del receptor y la posterior fosforilación en residuos de tirosina de los sustratos del receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) (Petersen & Shulman, 2018).
- Al bloquearse la cascada PI3K / Akt, la insulina es incapaz de activar la glucógeno sintasa y falla en suprimir la gluconeogénesis a través de la inactivación de FoxO1. Esto produce hiperglucemia en ayunas e hiperinsulinemia compensatoria (Petersen & Shulman, 2018; Samuel & Shulman, 2016).

Estrés del Retículo Endoplásmico y Vías Inflamatorias (JNK e IKK β).

El flujo excesivo de fructosa y la acumulación de lípidos liofilizados conducen al estrés del retículo endoplásmico y a la respuesta a proteínas mal plegadas (Özcan et al., 2004; Samuel & Shulman, 2016):

- El estrés del retículo endoplasmático estimula las cinasas JNK1 (*c-Jun N-terminal kinase 1*) e IKK β (*I κ B kinase beta*) (Hotamisligil, 2017).
- JNK1 e IKK β fosforilan directamente a IRS-1 e IRS-2 en residuos de serina, lo que promueve su degradación proteasómica o desacoplamiento funcional con la PI3K (Hotamisligil, 2017; Samuel & Shulman, 2016).

- Paralelamente, IKK β activa el factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B, incrementando la producción de citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6), lo que perpetúa un estado de inflamación de bajo grado, conocido como *metainflamación*, que consolida la resistencia a la insulina y acelera la progresión hacia esteatohepatitis (Hotamisligil, 2017; Özcan et al., 2004).

Estrés Oxidativo y Disfunción Mitocondrial.

La entrada incondicional de fructosa en la vía metabólica hepática desencadena una cascada de eventos que lesionan la morfología y función de las mitocondrias, actuando como un promotor clave de la transición de esteatosis simple a esteatohepatitis (Herman & Birnbaum, 2021; Softic et al., 2020).

Depleción Energética, Catabolismo de Purinas y Vía del Ácido Úrico.

El primer evento hepatotóxico ocurre en el citosol tras la fosforilación incontrolada de la fructosa por la cetohexocinasa isoforma C (KHK-C). La velocidad de consumo de ATP por parte de la KHK-C supera la capacidad mitocondrial para ser resintetizado mediante fosforilación oxidativa (Lanaspa et al., 2012; Softic et al., 2020):

- **Depleción Aguda de ATP y Fosfato Inorgánico:** El atrapamiento del grupo fosfato en forma de fructosa-1-fosfato (F-1-P) disminuye drásticamente las reservas de ATP citosólico y activando a la AMP deaminasa (AMPD2) (Lanaspa et al., 2012).
- **Producción de Ácido Úrico:** La AMPD2 degrada el AMP sobrante hacia inosina monofosfato (IMP), alimentando la vía de degradación de purinas que culmina con la síntesis de ácido úrico mediada por la xantina oxidasa (Lanaspa et al., 2012).
- **Activación de NADPH Oxidasa (NOX4):** El ácido úrico generado dentro del hepatocito no es un simple producto de desecho; estimula directamente a la enzima NADPH oxidasa-4 (NOX4) localizada en la membrana mitocondrial y el retículo endoplásmico, gatillando la formación masiva de anión superóxido (Lanaspa et al., 2012; Nassir, 2022).

Sobrecarga de la Cadena de Transporte de Electrones y Disfunción Mitocondrial.

A diferencia de la glucosa, que ingresa al ciclo de Krebs (TCA). Los intermediarios triosa-fosfato derivados de la fructosa inundan la mitocondria con acetil-CoA y equivalentes reductores (NADH y FADH) (Softic et al., 2020).

1. **Inhibición de la β -Oxidación:** El exceso de malonil-CoA generado durante la DNL inducida por fructosa inhibe alostéricamente a la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT-1), bloqueando el transporte de ácidos grasos de cadena larga a la matriz mitocondrial para su β -oxidación, provocando la acumulación de acil-CoA grasos y diacilglicerol en el citosol (García-Ruiz & Fernández-Checa, 2018; Softic et al., 2020).

2. **Saturación del Complejo I y Complejo III:** El flujo desmedido de NADH e FADH₂ hacia la cadena respiratoria incrementa el potencial de membrana mitocondrial. Al saturarse el flujo de electrones, ocurre una fuga de electrones hacia el oxígeno molecular, principalmente en los Complejos I y III, produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales (mROS) (Nassir, 2022; Softic et al., 2020).

3. **Desacoplamiento Energético y Disminución de la Mitorribosoma:** La fructosa altera la síntesis de las proteínas codificadas por el ADN mitocondrial (ADNmt) y desacopla la respiración celular de la producción de ATP, reduciendo así la capacidad respiratoria máxima de la mitocondria (García-Ruiz & Fernández-Checa, 2018; Softic et al., 2020).

Peroxidación Lipídica y Generación de Aldehídos Reactivos (MDA y 4-HNE).

Las mROS sintetizadas por el estrés por fructosa atacan los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) presentes en la membrana de las organelas. La cardiolipina, un fosfolípido vital para la integridad estructural del complejo respiratorio (Nassir, 2022; Paradies, 2014).

- **Peroxidación de la Cardiolipina:** La destrucción de la cardiolipina por mROS desestabiliza los complejos mitocondriales, magnificando la fuga de electrones y creando un círculo vicioso de daño oxidativo (Paradies, 2014).

- **Aductos Lipídicos Tóxicos:** La peroxidación lipídica genera aldehídos altamente reactivos, como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) (Paradies, 2014; Sanyal et al., 2001).

- **Inactivación Proteica y Mutación del ADNmt:** El 4-HNE y el MDA forman aductos de covalencia con residuos de lisina y cisteína de las proteínas mitocondriales, lo que daña enzimas como la aconitasa y la piruvato deshidrogenasa. Reaccionan con el ADNmt, provocando mutaciones e inestabilidad genómica de la organela (Paradies, 2014; Schuster et al., 2018).

Transición de Permeabilidad Mitocondrial (mPTP) y Progresión a MASH.

La combinación de depleción de ATP, aumento de ácido úrico, acumulación de mROS y lipotoxicidad termina en la disfunción irreversible de la mitocondria (Sanyal et al., 2001; Softic et al., 2020):

- **Apertura del poro mPTP:** El estrés oxidativo intracelular sensibiliza la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) en la membrana interna (Sanyal et al., 2001).

- **Pérdida del Potencial de Membrana e Hinchamiento:** La apertura del mPTP desintegra el gradiente electroquímico detiene por completo la síntesis de ATP. Causa edema de la matriz mitocondrial con ruptura de la membrana externa (Sanyal et al., 2001; Schuster et al., 2018).

- **Liberación de Factores Proapoptóticos:** La citocromo *c* y el factor inductor de apoptosis (AIF) salen hacia el citosol, activando la cascada de caspasas (caspasa-9 y caspasa-3) y promoviendo la muerte hepatocelular por apoptosis y necroptosis (Sanyal et al., 2001; Schuster et al., 2018).

Inflamación

El estrés oxidativo y la depleción intracelular de ATP provocados por la metabolización incontrolada de fructosa vía KHK-C promueven la activación del inflamasoma NLRP3 en el hepatocito y células inmunitarias. La ensambladura del NLRP3 activa a la caspasa-1, enzima responsable de madurar y secretar IL-1 β e IL-18. Al inducir piroptosis (muerte celular proinflamatoria). Los hepatocitos en piroptosis liberan patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), reclutando monocitos y neutrófilos circulantes al parénquima hepático (Herman & Birnbaum, 2021; Mridha et al., 2017).

Eje intestino-hígado

La evidencia disponible ha identificado una asociación entre una mayor ingesta de fructosa y la presencia de MASLD. La reducción de la ingesta dietética de fructosa se ha relacionado con una disminución significativa del contenido de lípidos intrahepáticos, lo que respalda una posible relación entre la exposición dietética a fructosa y la acumulación de grasa hepática (Sindhunata et al., 2022).

La ingesta elevada de fructosa altera el microbiota intestinal y destruye las proteínas de unión estrecha, como ocludina y claudina-1 en el epitelio intestinal. Esto incrementa la permeabilidad de la barrera mucosa, permitiendo la translocación de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos hacia la vena porta. Al llegar al hígado, el LPS se une al receptor TLR4 (*Toll-like Receptor 4*) en las células de Kupffer, desencadenando la activación de la vía del NF- κ B y la liberación masiva de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Muriel et al., 2021; Schuster et al., 2018).

Fibrosis

La lipogénesis *de novo* exacerbada por la fructosa incrementa especies lipídicas lipotóxicas (diacilglicerol y ceramidas), induciendo estrés del retículo endoplásmico (RE). Esto activa las cinasas JNK1 e IKK β , perpetuando la resistencia a la insulina y la señalización proinflamatoria. A su vez, las citocinas proinflamatorias y el TGF- β liberados activan a las células estrelladas hepáticas (HSC), promoviendo su diferenciación a miofibroblastos y el depósito de colágeno, acelerando la fibrogénesis en el paso hacia MASH (Schuster et al., 2018; Tilg et al., 2017).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Contextualización del problema

MASLD constituye actualmente la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial. Representa un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia y a su creciente impacto sobre la morbilidad. Se estima que aproximadamente el 30% de la población está diagnosticada con esta enfermedad, América Latina teniendo la mayor carga, donde la prevalencia supera el 40%. El impacto clínico radica en que puede progresar desde la esteatosis simple hacia esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. También incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica (Younossi et al., 2023).

La etiología de MASLD es multifactorial e intervienen diversos factores genéticos, metabólicos, ambientales y dietéticos. En la última década, la fructosa dietética ha adquirido relevancia debido al incremento sostenido en el consumo de bebidas azucaradas, alimentos ultraprocesados y productos elaborados a base de jarabe de maíz de alta fructosa, se han convertido en las principales fuentes de azúcares añadidos en la alimentación moderna. Dicho cambio en los patrones dietéticos ha generado un creciente interés por comprender el papel de la fructosa en el desarrollo y progresión de MASLD (De et al., 2025; Rabbani & Thornalley, 2025).

Situación problemática

Varias investigaciones experimentales demuestran que el consumo elevado de fructosa favorece mecanismos fisiopatológicos asociados con MASLD, entre ellos la lipogénesis de novo, el estrés oxidativo, la inflamación, la resistencia a la insulina y la alteración del eje intestino-hígado (De et al., 2025).

No obstante, la evidencia disponible no es completamente uniforme. Algunos estudios reportan una asociación entre una elevada ingesta de fructosa y un mayor riesgo de esteatosis hepática, inflamación y fibrosis, otros que estos efectos podrían depender principalmente del exceso calórico total, del patrón dietético global o de la coexistencia de otros factores de riesgo metabólicos (Rabbani & Thornalley, 2025).

Asimismo, la literatura científica diferencia el efecto metabólico de la fructosa presente en fuentes naturales de lo observado con la fructosa añadida a bebidas azucaradas y alimentos ultraprocesados, lo que dificulta la interpretación de los resultados. A ello se añade la heterogeneidad metodológica de los estudios, evidenciado en diferencias en los diseños de investigación, las dosis de fructosa evaluadas, las poblaciones incluidas, los modelos experimentales y los métodos utilizados para el diagnóstico y la clasificación de MASLD (Vos et al., 2008).

Estos hallazgos metodológicos dificultan establecer conclusiones sólidas sobre el verdadero papel de la fructosa dietética en la fisiopatología de la MASLD. Por lo tanto, resulta necesario integrar y analizar la evidencia científica reciente para identificar los principales resultados, las controversias existentes y los vacíos de conocimiento que aún persisten.

Delimitación del problema

La presente investigación se centra a una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre enero 2020 y julio 2026 sobre la relación entre la fructosa dietética y la MASLD. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed y Scopus, en el que se incluyeron estudios experimentales, observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados tanto en inglés como español.

La revisión se centró en población adulta y en modelos experimentales que permitieron comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad. Los principales puntos de interés fueron el desarrollo y la progresión de MASLD, incluyendo esteatosis hepática, inflamación, estrés oxidativo, resistencia a la insulina, fibrosis y otros mecanismos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evidencia científica publicada entre enero 2020 y julio 2026 sobre el rol de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)?

OBJETIVO GENERAL

Presentar la evidencia científica reciente sobre el papel de la fructosa dietética en los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo y progresión de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica en adultos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir los mecanismos fisiopatológicos implicados en la relación entre el consumo de fructosa dietética y el desarrollo y progresión de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica.
- Detallar la asociación entre la ingesta de fructosa dietética y la presencia, severidad y progresión de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica en adultos.
- Analizar la evidencia científica disponible sobre el impacto de la reducción del consumo de fructosa dietética en la evolución clínica y metabólica de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica.

HIPOTESIS

H0: Un mayor consumo de fructosa dietética se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollo y progresión de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica en adultos.

H1: Un mayor consumo de fructosa dietética no se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollo y progresión de la Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica en adultos.

MARCO METODOLÓGICO

Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a una revisión de la literatura con enfoque sistemático, orientada a la identificación, selección, evaluación crítica y síntesis de la evidencia científica disponible sobre el rol de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de la MASLD. El estudio tiene un enfoque cualitativo, de carácter documental, retrospectivo y descriptivo-analítico, porque integra los resultados de investigaciones previamente publicadas sin realizar intervención directa sobre sujetos de estudio.

La revisión se desarrolló siguiendo las recomendaciones establecidas por la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de garantizar la transparencia, reproducibilidad y rigurosidad metodológica durante todas las etapas del proceso de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la evidencia científica.

Pregunta de investigación

La investigación se estructuró mediante la estrategia PECO (Población, Exposición, Comparación y Outcome), utilizada para formular preguntas en revisiones sistemáticas sobre factores de riesgo y exposiciones nutricionales.

¿Cuál es la evidencia científica disponible acerca del rol de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)?

Table 4

Estrategia PECO

Componente	Descripción
P (Población)	Adultos sanos o con factores de riesgo metabólico y pacientes con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).
E (Exposición)	Consumo de fructosa dietética, incluyendo fructosa añadida, bebidas azucaradas, jarabe de maíz de alta fructosa (HFCS) y otras fuentes dietéticas.
C (Comparación)	Bajo consumo de fructosa, dieta habitual o sustitución por otros carbohidratos.
O (Desenlaces)	Desarrollo de MASLD, progresión de la enfermedad, esteatosis hepática, inflamación, fibrosis, resistencia a la insulina y otros mecanismos fisiopatológicos asociados.

Elaborado por: Elsy Antepara

Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Scopus, seleccionadas por su amplia cobertura de literatura biomédica y ciencias médicas. Se incluyeron publicaciones comprendidas entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de julio de 2026, periodo que permitió recopilar la evidencia más reciente relacionada con la actualización de la nomenclatura de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y con las actualizaciones en la investigación sobre fructosa dietética. Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas a la sintaxis específica de cada base de datos para optimizar la sensibilidad y especificidad de la recuperación bibliográfica.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

La estrategia de búsqueda se elaboró utilizando vocabulario controlado mediante términos Medical Subject Headings (MeSH), descriptores DeCS, así como términos libres relacionados con la exposición y el desenlace de interés.

Para la identificación de estudios se emplearon operadores booleanos (AND, OR) y paréntesis de agrupación.

Los principales términos utilizados fueron:

Relacionados con la exposición

- Fructose
- Dietary Fructose
- High-Fructose Corn Syrup
- HFCS
- Sugar-Sweetened Beverages
- Added Sugars
- Free Sugars

Relacionados con la enfermedad

- MASLD
- Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
- MAFLD
- NAFLD
- Hepatic Steatosis

- Fatty Liver
- Liver Fibrosis
- Steatohepatitis

Relacionados con los desenlaces

- Disease progression
- Development
- Pathogenesis
- Lipogenesis
- Inflammation
- Oxidative Stress
- Fibrosis
- Insulin Resistance

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieron los siguientes criterios:

- Publicados entre enero de 2020 y julio de 2026.
- Artículos originales y revisiones sistemáticas con texto completo disponible.
- Publicados en inglés o español.
- Estudios realizados en humanos o modelos animales experimentales.

- Investigaciones que evaluaran el consumo de fructosa dietética como exposición principal.
- Estudios que analizaran el desarrollo o la progresión de MASLD, MAFLD o NAFLD.
- Diseños observacionales (cohortes, casos y controles y estudios transversales), ensayos clínicos, estudios experimentales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Criterios de exclusión

Se excluyeron:

- Editoriales, cartas al editor, comentarios, protocolos y resúmenes de congresos.
- Estudios realizados exclusivamente en población pediátrica.
- Investigaciones relacionadas con hepatopatía alcohólica, hepatitis virales, enfermedades hepáticas autoinmunes u otras etiologías no metabólicas.
- Artículos duplicados.
- Publicaciones sin acceso al texto completo.
- Estudios que no evaluaran desenlaces hepáticos relacionados con MASLD.

Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección se desarrolló conforme al diagrama de flujo PRISMA 2020 y comprendió cuatro fases.

La fase de identificación, se recuperaron todos los registros provenientes de las bases de datos PubMed y Scopus mediante las estrategias de búsqueda previamente establecidas.

Seguido, se eliminaron los registros duplicados. Se realizó el cribado mediante la revisión de títulos y resúmenes para descartar estudios que no respondían a la pregunta de investigación.

Durante la fase de elegibilidad, se evaluó a los textos completos aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Finalmente, se conformó la muestra definitiva de estudios incluidos, integrada por 20 publicaciones que cumplieron todos los criterios metodológicos establecidos.

El proceso completo de selección se presenta mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020.

Extracción de la información

La información fue organizada en una matriz de extracción diseñada específicamente para esta investigación.

De cada estudio se registraron las siguientes variables:

- Autor.
- Año de publicación.
- País.
- Base de datos.
- Diseño metodológico.
- Población o modelo experimental.
- Tamaño de muestra.
- Duración del estudio.
- Tipo y fuente de fructosa evaluada.
- Variables de ajuste.

- Desenlaces principales.
- Principales hallazgos.
- Mecanismos fisiopatológicos identificados.
- Calidad metodológica.

Finalmente, los estudios fueron clasificados según el tipo de evidencia y organizados para facilitar la síntesis narrativa de los resultados.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

- La calidad metodológica fue evaluada a través de herramientas específicas de acuerdo con el diseño de cada estudio.
- Los estudios observacionales fueron analizados mediante la Newcastle–Ottawa Scale (NOS).
- Los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados utilizando la herramienta Risk of Bias 2 (RoB 2).
- Los estudios experimentales realizados en animales fueron evaluados mediante la herramienta SYRCLE Risk of Bias.
- Las revisiones sistemáticas y metaanálisis fueron valoradas utilizando AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews).
- La evaluación permitió clasificar la calidad metodológica y estimar el riesgo de sesgo de cada investigación previo a la incorporación de la síntesis de resultados.

Síntesis y análisis de la información

Debido a la heterogeneidad de los diseños metodológicos, muestras poblacionales, intervenciones y desenlaces reportados, no fue posible realizar un metaanálisis.

La información fue integrada mediante una síntesis narrativa, organizada de acuerdo con los objetivos específicos de la investigación.

Los resultados se estructuraron en cuatro ejes principales:

- Evidencia sobre la asociación entre el consumo de fructosa y el desarrollo de MASLD.
- Evidencia sobre la progresión de la enfermedad.
- Mecanismos fisiopatológicos implicados.
- Calidad y consistencia de la evidencia disponible.

La consistencia de los hallazgos fue valorada a consideración de la dirección de la asociación, la plausibilidad biológica, la relación dosis-respuesta, la fuente dietética de fructosa, el control de factores de confusión y la calidad metodológica de los estudios incluidos.

Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación correspondió a una revisión de literatura basada exclusivamente en información previamente publicada, por lo que no implicó la participación directa de seres humanos ni de animales, ni el acceso a información confidencial o datos personales.

Consecuentemente, el estudio no requirió consentimiento informado ni aprobación de un comité de ética. Sin embargo, durante el desarrollo de la investigación se respetaron los principios de integridad científica, transparencia metodológica, objetividad en el análisis de la evidencia y adecuada citación de las fuentes bibliográficas utilizadas, garantizando el cumplimiento de las normas éticas aplicables a las revisiones sistemáticas.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed y Scopus, empleando estrategias de búsqueda estructuradas con términos controlados y palabras libres relacionadas con la fructosa dietética y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Se identificaron 162 registros en su totalidad, de los cuales 9 correspondieron a PubMed y 153 a Scopus.

Posterior a la consolidación de los registros recuperados, no se identificaron estudios duplicados porque los artículos fueron previamente depurados durante la exportación de las bases de datos. Después, se efectuó el proceso de cribado mediante la revisión de títulos y resúmenes. Se excluyeron 127 artículos por no cumplir los criterios de inclusión establecidos, por abordar poblaciones pediátricas, no evaluar la exposición a fructosa dietética, centrarse en otras patologías hepáticas o no analizar desenlaces relacionados con MASLD.

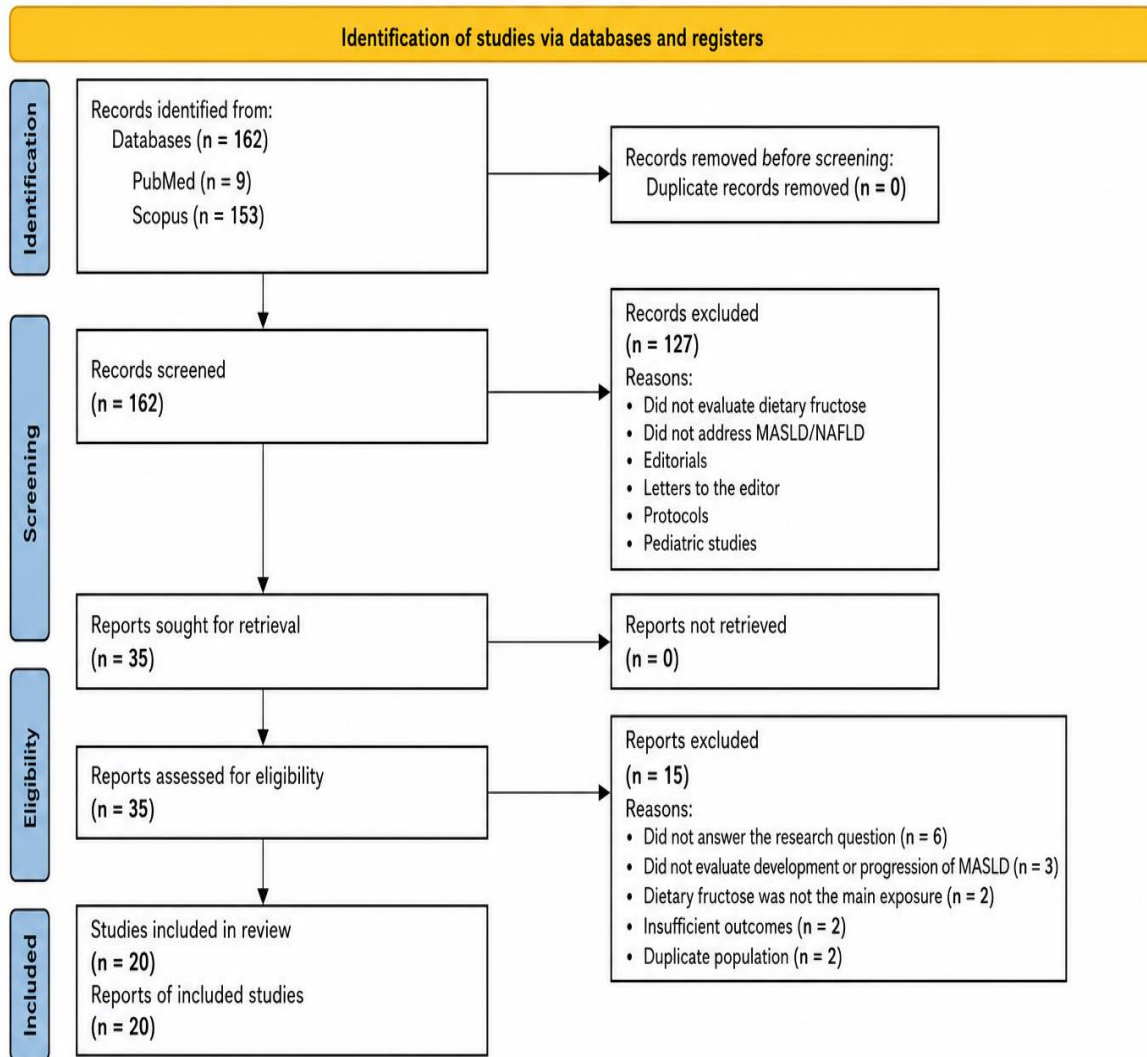
Se revisaron 35 artículos en texto completo para determinar su elegibilidad. En esta fase se excluyeron 15 estudios por presentar información insuficiente para responder a la pregunta de investigación, no evaluar los desenlaces definidos en el protocolo o corresponder a publicaciones con datos duplicados.

Por último, 20 estudios cumplieron con todos los criterios metodológicos y fueron incluidos en la síntesis cualitativa de la presente revisión sistemática. Dichos estudios constituyeron la base para el análisis de la evidencia sobre el rol de la fructosa dietética en el

desarrollo y progresión de MASLD. El proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los estudios se presenta en la Figura 4, elaborada conforme a la declaración PRISMA 2020.

Figure 4

Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática sobre Fructosa dietética y MASLD.



Elaborado por: Elsy Antepara

Table 5

Características generales de los estudios incluidos sobre el rol de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)

Aut or (Año)	Base de datos	País	Diseño del estudio	Modelo / Muestra	Duración	Exposici ón evaluad a	Desenlac e principal	Principales hallazgos	Mecanis mo implicad o	Calidad metodoló gica
Jang et al. (2020)	PubMed	EE.UU.	Experimental	Ratones	Experimental	Dieta rica en fructosa	Lipogénesis hepática	La fructosa induce lipogénesis cuando supera la capacidad de eliminación intestinal. El exceso de fructosa alcanza el hígado y favorece alteraciones metabólicas compatibles con MASLD.	Lipogénesis de novo	Alta (SYRCLE : bajo riesgo)
Ding et al. (2024)	Scopus	China	Experimental	Ratones macho C57BL/6	Experimental	Dieta alta en grasa y fructosa	Fibrosis hepática	La combinación de fructosa y dieta alta en grasa incrementó la gluconeogénesis hepática y favoreció la fibrosis mediante regulación de Sirt7.	Fibrosis y metabolismo energético	Alta
Liu et al. (2020)	PubMed	Estados Unidos	Experimental	Ratones	Experimental	Dieta alta en grasa	Acumulación de triglicéridos	La triosa quinasa favorece la fructólisis endógena, incrementando la acumulación de	Fructólisis y lipogénesis	Alta

						con fructosa		triglicéridos hepáticos y la lipogénesis.		
Chiu et al. (2022)	Scopus	Taiwán	Experimental	Ratones C57BL/6	Experimental	Fructosa + tratamiento con PL-EA	Esteatosis hepática	La administración de PL-EA disminuyó la acumulación lipídica hepática, reguló positivamente SIRT1, PGC-1 α y adiponectina, reduciendo la expresión de SREBP-1c.	Regulación metabólica	Alta
Lee et al. (2022)	PubMed	Corea del Sur	Experimental	Ratones WT y knockout Tm4sf5 -/-	Experimental	Dietaria en fructosa	Lipogénesis de novo	La inhibición de TM4SF5 disminuyó la captación hepática de fructosa, redujo la lipogénesis de novo y la esteatosis hepática.	Transporte de fructosa (GLUT8)	Alta

Elaborado por: Elsy Antepara.

Estos estudios corresponden a investigaciones experimentales desarrolladas en modelos murinos. El objetivo principal fue esclarecer los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la fructosa favorece el desarrollo de MASLD. Los hallazgos muestran una alta consistencia al demostrar que el exceso de fructosa altera el metabolismo hepático, incrementa la lipogénesis de novo y favorece la acumulación de triglicéridos en el hepatocito. También, otros estudios identificaron mecanismos moleculares específicos, como la participación de TM4SF5, GLUT8, SIRT1, PGC-1 α , SREBP-1c y Sirt7, asociados con la captación de fructosa, el metabolismo lipídico

y la progresión hacia fibrosis hepática. Por su diseño experimental y adecuado control de las condiciones de exposición, estas investigaciones presentan una alta calidad metodológica y aportan evidencia robusta sobre los mecanismos biológicos implicados.

Table 6

Características generales de los estudios incluidos (Bloque 2)

Autor (Año)	Base de datos	País	Diseño del estudio	Modelo / Muestra	Duración	Exposición evaluada	Desenlace principal	Principales hallazgos	Mecanismo implicado	Calidad metodológica
Park et al. (2023)	Scopus	Corea del Sur	Experimental	Ratones y 241 muestras humanas	Experimental	Dieta rica en fructosa	Expresión de KHK y esteatosis hepática	La expresión hepática de KHK se correlacionó positivamente con adiposidad, resistencia a la insulina y acumulación de triglicéridos hepáticos. En humanos, la expresión de KHK aumentó en las fases iniciales de MASLD.	Fructólisis y resistencia a la insulina	Alta (SYRCLE: bajo riesgo)

Li et al. (2023)	ScopusChina	Experimental	Ratones	Experimental	Dieta alta en grasa y fructosa (HFHF)	Esteatosis e inflamación hepática	La eliminación de PGAM5 redujo la esteatosis y la inflamación hepática en el modelo HFHF, sugiriendo un papel regulador de las vías antioxidantes dependientes de energía.	Estrés oxidativo e inflamación	Alta
González-Robles et al. (2026)	ScopusMéxico	Experimental	Ratones C57BL/6J	Experimental	Fructosa + melatonina + <i>Akkermansia muciniphila</i>	Fibrosis hepática	La administración de melatonina y <i>A. muciniphila</i> disminuyó la fibrosis hepática y mejoró el eje intestino-hígado, mostrando potencial terapéutico frente a MASLD.	Microbiota intestinal y fibrosis	Alta
García-Beltrán et al. (2023)	ScopusEspaña	Experimental	Ratas Sprague-Dawley	Experimental	Dieta rica en fructosa	Alteraciones histológicas y estrés oxidativo	El consumo elevado de fructosa produjo aumento de peso, esteatosis hepática, alteraciones histológicas y disminución de la capacidad antioxidante hepática, acompañadas de desregulación de genes relacionados con el metabolismo lipídico y de la glucosa.	Estrés oxidativo y metabolismo lipídico	Alta

Zhang et al. (2025)	ScopusChina	Experimental	Ratones C57BL/6N	6 meses	Dieta FPC + jarabe de maíz de alta fructosa (HFCS)	Modelo experimental de MASH	La combinación de HFCS con una dieta rica en grasa reprodujo características histológicas semejantes a la MASH humana. El compuesto BS012 redujo la esteatosis mediante la regulación de las vías ChREBP-α y AMPK , favoreciendo la oxidación de ácidos grasos.	Lipogénesis de novo y oxidación de ácidos grasos	Alta
----------------------------	-------------	--------------	------------------	---------	--	-----------------------------	---	--	------

Elaborado por: Elsy Antepara

Abreviaturas: KHK: fructoquinasa (ketohexokinasa); HFHF: dieta alta en grasa y fructosa; HFCS: jarabe de maíz de alta fructosa; FPC: dieta rica en grasa, fructosa y colesterol; AMPK: proteína quinasa activada por AMP; ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos.

En este bloque se profundiza en los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la progresión de la MASLD inducida por fructosa. La evidencia demuestra que el consumo elevado de fructosa favorece alteraciones metabólicas que trascienden la simple acumulación de grasa hepática. Entre los mecanismos descritos destacan el incremento de la actividad de la fructoquinasa, la activación de vías lipogénicas reguladas por ChREBP, el aumento del estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y las alteraciones del eje intestino-

hígado. Algunos estudios identifican posibles estrategias terapéuticas, como la modulación de la microbiota intestinal o la regulación de proteínas implicadas en el metabolismo energético (PGAM5, AMPK), que mostraron efectos protectores frente a la progresión de la enfermedad. Estas investigaciones presentan alta calidad metodológica y aportan evidencia experimental sobre los procesos biológicos asociados al desarrollo y progresión de la MASLD.

Table 7

Características generales de los estudios incluidos (Bloque 3)

Autor (Año)	Base de datos	País	Diseño del estudio	Modelo / Muestra	Duración	Exposición evaluada	Desenlace principal	Principales hallazgos	Mecanismo implicado	Calidad metodológica
García- Beltrán et al. (2023)	Scopus	España	Experimental	Ratas Sprague- Dawley	Experimental	Dieta rica en fructosa	Esteatosis hepática y estrés oxidativo	El exceso de fructosa produjo aumento del peso corporal, esteatosis hepática, alteraciones histológicas, disminución de la capacidad antioxidante y desregulación de genes relacionados con el metabolismo lipídico y glucídico.	Estrés oxidativo, metabolismo lipídico y respuesta antioxidante	Alta (SYRCLE: bajo riesgo)

Zhang et al. (2025)	ScopusChina	Experimental	Ratones C57BL/6N	6 meses	Dieta rica en grasa, fructosa y colesterol (FPC) combinada con jarabe de maíz de alta fructosa (HFCS)	Desarrollo de MASH	La combinación de HFCS con la dieta FPC reprodujo características histológicas similares a la MASH humana. El compuesto BS012 disminuyó la esteatosis mediante la regulación de las vías ChREBP- α y AMPK, favoreciendo la oxidación de ácidos grasos.	Lipogénesis de novo y metabolismo energético	Alta
Jung et al. (2025a)	ScopusCorea del Sur	Experimental	Ratones	Experimental	Deficiencia de FBP1 y dieta rica en fructosa	Esteatosis hepática progresiva	La deficiencia de FBP1 favoreció la activación de ChREBP, incrementando la síntesis de lípidos e inhibiendo la oxidación de ácidos grasos, lo que aceleró la progresión de la esteatosis hepática.	Activación de ChREBP y lipogénesis	Alta

Jung et al. (2025b)	ScopusCorea del Sur	ExperimentalRatones	ExperimentalSuplementación con inulina durante dieta rica en fructosa	Estrés oxidativo hepático	La inulina estimuló la síntesis hepática de serina, aumentó la producción de glutatión y redujo la peroxidación lipídica inducida por la fructosa, mostrando un efecto hepatoprotector.	Estrés oxidativo y sistema antioxidante	Alta
----------------------------	---------------------	---------------------	---	---------------------------	---	---	------

Takahashi et al. (2026)	ScopusJapón	ExperimentalRatones	ExperimentalDieta rica en fructosa y deficiencia de testosterona	Esteatosis hepática	La deficiencia de testosterona potenció la esteatosis inducida por fructosa mediante alteraciones de la microbiota intestinal, incremento del piruvato intestinal y cambios en la expresión génica hepática.	Eje intestino- hígado y microbiota intestinal	Alta
--------------------------------	-------------	---------------------	--	---------------------	--	---	------

Elaborado por: Elsy Antepara.

Abreviaturas: FBP1: fructosa-1,6-bisfosfatasa; HFCS: jarabe de maíz de alta fructosa; FPC: dieta rica en grasa, fructosa y colesterol; ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos; AMPK: proteína quinasa activada por AMP; MASH: esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.

En esta tabla se refuerza la evidencia sobre que el consumo elevado de fructosa participa no sólo en el desarrollo de la esteatosis hepática, sino también en su progresión hacia formas más avanzadas. Los estudios identificaron alteraciones en la lipogénesis *de novo*, el estrés oxidativo y la regulación del metabolismo energético como mecanismos centrales en la fisiopatología de la MASLD. También, se observó que factores como la deficiencia de FBP1, la disminución de testosterona y la alteración de la microbiota intestinal potencian los efectos metabólicos adversos de la fructosa, favoreciendo la acumulación de lípidos hepáticos y la progresión de la enfermedad. Por otra parte, intervenciones dirigidas a modular la respuesta antioxidante, como la suplementación con inulina o compuestos reguladores de ChREBP y AMPK, mostraron efectos hepatoprotectores, lo que sugiere posibles estrategias terapéuticas para limitar el daño hepático asociado al consumo excesivo de fructosa.

Table 9

Características generales de los estudios incluidos (Bloque 4)

Autor (Año)	Base de datos	País	Diseño del estudio	Población / Muestra	Duración	Exposici ón evaluad a	Desenlac e principal	Variabl es de ajuste	Principales hallazgos	Calidad metodológ ica
Hockings et al. (2024)	PubMed	Australia	Ensayo clínico aleatoriza do	Adultos con sobrepeso y obesidad	12 semanas	Restricci ón de bebidas azucarad as y	Grasa hepática y marcador es	Edad, sexo, IMC, ingesta energética	La reducción de fructosa añadida disminuyó el	RoB2: Bajo riesgo

						fructosa añadida	metabóli cos		contenido de grasa hepática y mejoró parámetros metabólicos , especialme nte cuando se acompañó de restricción calórica.	
Luukkon en et al. (2022)	Scopu s	Finlandia	Estudio de cohorte	Adultos (≈1 500 participant es)	Seguimie nto longitudi nal	Consum o habitual de fructosa y bebidas azucarad as	Incidenci a de MASLD	Edad, sexo, IMC, diabetes mellitus , activida d física, consum o energéti co	El mayor consumo de bebidas azucaradas se asoció con mayor riesgo de MASLD; la asociación se atenuó tras ajustar por la ingesta energética total.	NOS: Alta calidad
Li et al. (2023)	Scopu s	China	Estudio transvers al	Adultos	Evaluació n única	Fructosa dietética	Presencia de esteatosis hepática	Edad, sexo, IMC, consum	La mayor ingesta de fructosa añadida se	NOS: Calidad moderada- alta

								o energético	relacionó con mayor prevalencia de esteatosis, mientras que la fructosa procedente de frutas enteras no mostró una asociación consistente.	
Zhao et al. (2025)	Scopus	China	Revisión sistemática y metaanálisis	Estudios en humanos	No aplica	Fructosa añadida y bebidas azucaradas	Desarrollo y progresión de MASLD	No aplica	La evidencia mostró una asociación consistente entre el elevado consumo de fructosa añadida y el desarrollo de MASLD; la evidencia para fructosa natural fue limitada e	AMSTAR- 2: Alta calidad

Eslam et al. (2024)	PubMed	Internacional	Revisión narrativa / Consenso	Evidencia clínica	No aplica	Fructosa dietética	Riesgo metabólico y progresión de MASLD	No aplica	inconsistente.	Alta calidad
									Se concluye que el riesgo depende principalmente de la fuente de fructosa, la cantidad ingerida y el contexto metabólico del individuo, más que de la fructosa como nutriente aislado.	

Elaborado por: Elsy Antepara

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica; NOS: Newcastle–Ottawa Scale; RoB2: Risk of Bias 2; AMSTAR-2: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews.

Los estudios clínicos y observacionales incluidos complementan la evidencia experimental al evaluar la asociación entre el consumo de fructosa y la MASLD en poblaciones humanas. Los hallazgos muestran que una mayor ingesta de fructosa añadida, especialmente a través de bebidas azucaradas y productos ultraprocesados, está asociado con una mayor prevalencia e incidencia de

MASLD. No obstante, esta relación pierde fuerza cuando los análisis controlan variables como el consumo energético total, el índice de masa corporal, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, sugiriendo que la fructosa actúa dentro de un contexto metabólico complejo y no como un factor causal independiente. Asimismo, las investigaciones coinciden en diferenciar el efecto de la fructosa añadida del consumo de frutas enteras, cuya matriz alimentaria, contenido de fibra y menor densidad energética parecen modular sus efectos metabólicos. Las revisiones sistemáticas y documentos de consenso respaldan la necesidad de interpretar los resultados considerando la dosis consumida, la fuente dietética y el balance energético global.

Resultados según los objetivos específicos

Evidencia científica sobre la asociación entre el consumo de fructosa dietética y el desarrollo de MASLD

Table 10

Evidencia científica sobre la asociación entre la fructosa dietética y el desarrollo de MASLD

Tipo de evidencia	Número de estudios	Hallazgos principales	Consistencia de la evidencia
Estudios experimentales	15	La fructosa incrementó la lipogénesis de novo, la acumulación de triglicéridos hepáticos y la esteatosis, especialmente en combinación con dietas ricas en grasa.	Alta
Estudios observacionales	2	El mayor consumo de bebidas azucaradas y fructosa añadida se asoció con mayor prevalencia de MASLD; la asociación disminuyó tras ajustar por variables metabólicas.	Moderada
Ensayos clínicos	1	La restricción de fructosa redujo la grasa hepática y mejoró parámetros metabólicos en el corto plazo.	Moderada
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	2	Respaldan una asociación entre fructosa añadida y MASLD, aunque destacan la influencia del exceso energético y de la fuente dietética.	Alta

Elaborado por: Elsy Antepara.

La evidencia recopilada muestra que la asociación entre la fructosa dietética y el desarrollo de MASLD es consistente con lo concluido en los estudios experimentales, que demostraron alteraciones metabólicas y estructurales hepáticas posterior a la exposición prolongada a dietas ricas en fructosa. Las investigaciones realizadas en humanos sustentan esta asociación, aunque con menor frecuencia debido a la influencia de factores de confusión, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el consumo energético total.

Por lo tanto, la evidencia sugiere que el mayor riesgo se relaciona principalmente con el consumo elevado de fructosa añadida en bebidas azucaradas y alimentos ultraprocesados, mientras que la fructosa presente en frutas enteras no mostró una asociación con el desarrollo de MASLD.

Table 11

Evidencia científica sobre la progresión de MASLD asociada al consumo de fructosa dietética

Desenlace evaluado	Número de estudios	Hallazgos principales	Consistencia de la evidencia
Inflamación hepática	8	Incremento de IL-1 β , IL-6, TNF- α , infiltración de macrófagos y activación de células inflamatorias.	Alta
Esteatohepatitis (MASH)	5	Aparición de balonización hepatocelular, infiltrado inflamatorio y lesiones histológicas compatibles con MASH.	Moderada-Alta
Fibrosis hepática	6	Mayor deposición de colágeno y activación de vías profibróticas; reducción de fibrosis con intervenciones experimentales.	Moderada
Biomarcadores hepáticos	9	Elevación de ALT, AST, triglicéridos hepáticos y alteraciones del metabolismo lipídico.	Alta
Cambios histológicos	10	Incremento de esteatosis macrovesicular, inflamación y lesiones compatibles con progresión de MASLD.	Alta

Elaborado por: Elsy Antepara

Los estudios incluidos muestran que la progresión de la MASLD inducida por fructosa está dada por una secuencia de alteraciones como inflamación hepática, lesión hepatocelular y desarrollo de fibrosis. La evidencia experimental demostró que la exposición prolongada a dietas ricas en fructosa favorece la activación de procesos inflamatorios y profibróticos, especialmente cuando existe un exceso de grasa dietética.

Por otra parte, la evidencia clínica sobre progresión continúa siendo limitada, debido al reducido número de estudios prospectivos y a la corta duración de las intervenciones. Estos hallazgos sugieren que la fructosa añadida podría contribuir a la

progresión de la enfermedad dentro de un contexto metabólico desfavorable. A pesar de que se requieren estudios longitudinales que permitan establecer con mayor precisión su impacto sobre la evolución clínica de la MASLD.

Table 12

Principales mecanismos fisiopatológicos relacionados con el consumo de fructosa dietética y la MASLD

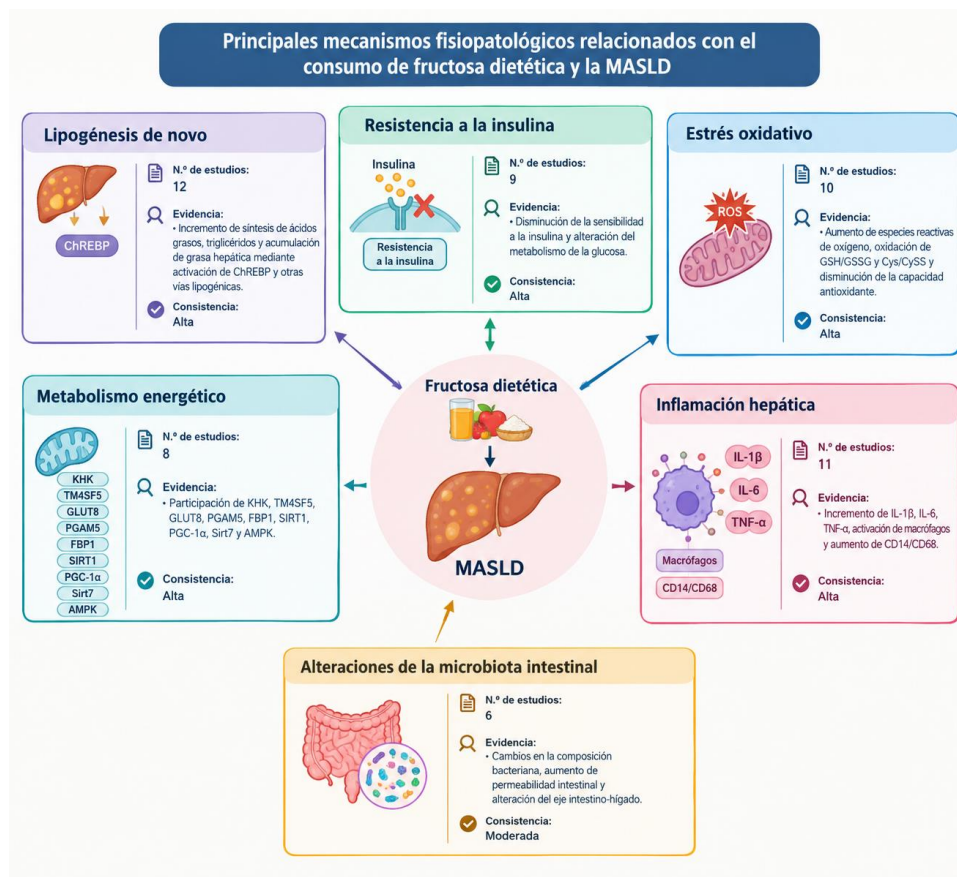
Mecanismo fisiopatológico	Número de estudios	Evidencia encontrada	Consistencia
Lipogénesis de novo	12	Incremento de síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y acumulación de grasa hepática mediante activación de ChREBP y otras vías lipogénicas.	Alta
Resistencia a la insulina	9	Disminución de la sensibilidad a la insulina y alteración del metabolismo de la glucosa.	Alta
Estrés oxidativo	10	Aumento de especies reactivas de oxígeno, oxidación de GSH/GSSG y Cys/CySS y disminución de la capacidad antioxidante.	Alta
Inflamación hepática	11	Incremento de IL-1 β , IL-6, TNF- α , activación de macrófagos y aumento de CD14/CD68.	Alta
Alteraciones de la microbiota intestinal	6	Cambios en la composición bacteriana, aumento de permeabilidad intestinal y alteración del eje intestino-hígado.	Moderada
Metabolismo energético	8	Participación de KHK, TM4SF5, GLUT8, PGAM5, FBP1, SIRT1, PGC-1 α , Sirt7 y AMPK.	Alta

Elaborado por: Elsy Antepara.

La evidencia demostró que la asociación entre el consumo elevado de fructosa y la MASLD no depende de un único mecanismo fisiopatológico, sino de la interacción de múltiples procesos metabólicos. La lipogénesis *de novo*, el estrés oxidativo y la inflamación fueron los mecanismos descritos con mayor frecuencia. También, la resistencia a la insulina y las alteraciones de la microbiota intestinal emergieron como factores relevantes que potencian el daño hepático inducido por la fructosa. Estos hallazgos también identifican diversas proteínas reguladoras del metabolismo energético

como posibles dianas terapéuticas que intervienen en la prevención o retraso de la progresión de la enfermedad. Estos resultados respaldan la complejidad fisiopatológica de la MASLD y evidencian que los efectos de la fructosa dependen de la interacción entre múltiples vías metabólicas y del contexto nutricional del individuo.

Figure 5



Principales mecanismos fisiopatológicos relacionados con el consumo de fructosa dietética y la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos en la revisión.

Table 13

Evaluación de la calidad metodológica y consistencia de la evidencia

Tipo de estudio	Herramienta de evaluación	Calidad metodológica	Principales fortalezas	Principales limitaciones	Consistencia de la evidencia
Estudios experimentales	SYRCLE Risk of Bias	Alta	Condiciones experimentales controladas; demostración de mecanismos fisiopatológicos.	Limitada extrapolación a humanos.	Alta
Estudios observacionales	Newcastle–Ottawa Scale (NOS)	Moderada-Alta	Amplias muestras; ajuste por variables de confusión.	Autorreporte dietético; riesgo de confusión residual; heterogeneidad en la medición de la fructosa.	Moderada
Ensayos clínicos	RoB 2	Moderada-Alta	Intervención controlada; evaluación directa del efecto de la reducción de fructosa.	Tamaño muestral pequeño y seguimiento corto.	Moderada
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	AMSTAR-2	Alta	Integración de múltiples estudios; metodología rigurosa.	Dependencia de la calidad y heterogeneidad de los estudios primarios.	Alta

Elaborado por: Elsy Antepara.

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue de moderada a alta. Los estudios experimentales y las revisiones sistemáticas los que presentaron mayor robustez metodológica. No obstante, la evidencia mostró una elevada consistencia en los mecanismos fisiopatológicos asociados con el consumo de fructosa y el daño hepático, la asociación observada en investigaciones realizadas en humanos fue variable debido a diferencias en el diseño, la cuantificación de la exposición y el control de factores de confusión. En consecuencia, estos hallazgos respaldan una asociación biológicamente

plausible entre la fructosa añadida y la MASLD, pero no permiten establecer una relación causal definitiva, justificando la necesidad de estudios prospectivos y ensayos clínicos de mayor duración y calidad metodológica.

DISCUSIÓN

Hallazgo principal

La presente revisión sistemática permitió integrar la evidencia científica publicada entre enero 2020 y julio 2026 sobre el papel de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica. En síntesis, las investigaciones incluidas sugieren que una elevada ingesta de fructosa, especialmente cuando proviene de azúcares añadidos y bebidas endulzadas, se asocia con alteraciones metabólicas relacionadas con el desarrollo de esteatosis hepática. Asimismo, la evidencia experimental describe mecanismos biológicos plausibles que respaldan esta asociación. No obstante, la evidencia clínica continúa siendo heterogénea y no permite establecer una relación causal definitiva (De Souza et al., 2026; Jang et al., 2020).

Interpretación de la evidencia

Los estudios experimentales incluidos mostraron resultados consistentes al demostrar que el exceso de fructosa favorece la lipogénesis *de novo*, el estrés oxidativo, la inflamación, la resistencia a la insulina y la alteración del eje intestino-hígado, mecanismos ampliamente implicados en la fisiopatología de MASLD. Dichos hallazgos aportan plausibilidad biológica a la relación entre la fructosa dietética y la enfermedad (De Souza et al., 2026).

Sin embargo, los estudios clínicos y observacionales mostraron resultados menos homogéneos. Mientras algunas investigaciones encontraron una asociación entre un mayor consumo de fructosa añadida y la presencia de esteatosis hepática, otras sugirieron que dicho efecto podría estar condicionado por el exceso calórico total y por la presencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades metabólicas. Por lo tanto, la evidencia revisada sugiere que la fructosa es un componente relevante del patrón alimentario, a pesar de que su efecto parece depender del contexto energético y metabólico en el que es administrada (Gutierrez et al., 2021; Li et al., 2023; Liu et al., 2020).

Otro aspecto relevante fue la posible existencia de una relación dependiente de la dosis. Estudios experimentales evidenciaron que los efectos adversos principalmente se manifiestan cuando la capacidad metabólica intestinal para procesar la fructosa es sobrepasada, permitiendo una mayor exposición hepática. Sin embargo, los ensayos clínicos aún no permiten establecer el umbral de consumo asociado con un mayor riesgo de MASLD (Vos et al., 2008).

La revisión también evidenció que la mayoría de los estudios evaluaron el desarrollo de esteatosis hepática, Mientras que, la evidencia sobre la progresión hacia fibrosis, cirrosis o carcinoma hepatocelular continúa siendo limitada. Esto sugiere que la necesidad de investigaciones longitudinales que permitan comprender mejor la evolución de la enfermedad.

Comparación entre estudios

Las diferencias observadas entre los estudios pueden explicarse por la considerable heterogeneidad metodológica existente. Primero, se identificaron distintos diseños metodológicos, como estudios experimentales, observacionales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, cada uno con distintos niveles de evidencia y limitaciones metodológicas.

También, existieron diferencias importantes en el tamaño muestral, la duración del estudio y los métodos utilizados para estimar el consumo de fructosa. Otros estudios emplearon cuestionarios de frecuencia alimentaria o recordatorios de 24 horas, otros utilizaron protocolos experimentales con dosis controladas de fructosa. Dichas diferencias pueden influir en la precisión de la estimación de la exposición dietética (Domínguez-Coello et al., 2020; Simons et al., 2021; Vos et al., 2008).

Otra fuente de variabilidad fue la naturaleza de la exposición evaluada. Algunos estudios se concentraron en el análisis de fructosa pura, otros sacarosa, bebidas azucaradas o jarabe de maíz de alta fructosa, mientras que otros evaluaron patrones dietéticos completos. De igual manera, varios estudios administraron fructosa dentro de dietas hipercalóricas. Por último, hubo estudios que realizaron sustituciones isocalóricas, lo que dificulta atribuir los efectos observados exclusivamente a la fructosa (Domínguez-Coello et al., 2020; Gutierrez et al., 2021).

También se identificó heterogeneidad en los métodos diagnósticos de MASLD, desde enzimas hepáticas y estudios de imagen hasta biopsia hepática, considerada el estándar de referencia. Finalmente, variables potencialmente confusas como obesidad, actividad física, calidad global de la dieta y presencia de enfermedades metabólicas no fueron controladas de manera uniforme en los estudios, lo que limita la comparación directa de los resultados (McGlynn et al., 2022).

Fructosa natural frente a fructosa añadida

Un hallazgo importante fue que la evidencia disponible no respalda que todas las fuentes de fructosa ejerzan el mismo efecto metabólico. La mayor parte de los estudios que encontraron asociaciones con MASLD evaluaron el consumo de fructosa añadida proveniente de bebidas azucaradas, alimentos ultraprocesados o productos elaborados con jarabe de maíz de alta fructosa (García-Beltrán et al., 2023; Zhang et al., 2025).

Por otra parte, la fructosa presente de forma natural en las frutas enteras se consume dentro de una matriz alimentaria compleja como fibra, vitaminas, minerales y compuestos bioactivos. Está reportado que la presencia de fibra modifica la velocidad de absorción, aumenta la saciedad y reduce la carga glucémica. Factores que podrían atenuar sus efectos metabólicos. También, las frutas presentan una menor densidad energética y habitualmente se consumen en cantidades inferiores a las bebidas endulzadas. Por lo que, los resultados de esta revisión no justifican la extrapolación de los efectos observados de la fructosa añadida al consumo habitual de frutas enteras (Jang et al., 2020).

Coherencia biológica

Los hallazgos clínicos identificados en esta revisión son coherentes con los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura. La activación de la fructokinasa, el aumento de la lipogénesis *de novo*, la producción de especies reactivas de oxígeno, la activación de vías inflamatorias y las alteraciones del eje intestino-hígado constituyen mecanismos biológicamente plausibles que explican la acumulación de grasa hepática observada en los modelos experimentales (Ding et al., 2024; Li et al., 2023).

Sin embargo, la traducción de estos mecanismos a poblaciones humanas debe interpretarse con cuidado debido a las diferencias en la exposición dietética, el metabolismo y la coexistencia de múltiples factores de riesgo (Ding et al., 2024; Liu et al., 2020).

Calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue variable. Los estudios experimentales presentaron, un riesgo de sesgo bajo o moderado. No obstante, la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica es limitada. A través de estudios observacionales se permitió evaluar poblaciones humanas, aunque fueron susceptibles a sesgo de selección, de información y confusión residual. Los ensayos clínicos disponibles fueron escasos de corta duración, limitando la evaluación de desenlaces clínicamente relevantes. Asimismo, la heterogeneidad de los instrumentos utilizados para estimar la ingesta de fructosa y de los métodos diagnósticos empleados para identificar MASLD redujo la comparabilidad entre los estudios y la posibilidad de establecer conclusiones (Aldámiz-Echevarría et al., 2020; Domínguez-Coello et al., 2020; Gutierrez et al., 2021; Simons et al., 2021).

Implicaciones clínicas y nutricionales

Los resultados de esta investigación sugieren que la reducción del consumo de bebidas azucaradas y otras fuentes de azúcares añadidos podría formar parte de las estrategias nutricionales dirigidas a disminuir el riesgo de MASLD, especialmente en personas con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 u otras alteraciones metabólicas. Sin embargo, las recomendaciones dietéticas deben considerar el balance energético global y el patrón alimentario, evitando atribuir el riesgo exclusivamente a la fructosa (Domínguez-Coello et al., 2020; McGlynn et al., 2022).

Asimismo, resulta importante diferenciar la fructosa añadida de la fructosa presente de manera natural en las frutas enteras, cuya matriz alimentaria modifica su comportamiento metabólico. Por lo tanto, las intervenciones nutricionales deben

individualizarse según las características clínicas y metabólicas de cada paciente (Simons et al., 2021).

Fortalezas y limitaciones de la revisión

Entre las fortalezas de esta revisión destacan la actualización de la evidencia científica publicada entre enero 2020 y julio 2026, la inclusión de la terminología previa (NAFLD y MAFLD) y actual (MASLD), la búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Scopus, la evaluación de la calidad metodológica mediante herramientas validadas y la comparación de diferentes tipos de exposición a la fructosa.

Como limitaciones, la investigación estuvo restringida a estudios publicados en inglés y español. También, la heterogeneidad de los diseños, las diferencias en la cuantificación de la ingesta de fructosa, la ausencia de un metaanálisis, el reducido número de estudios prospectivos de larga duración. La predominancia de estudios observacionales y experimentales limitaron la posibilidad de establecer conclusiones causales. Asimismo, no pudo descartarse la presencia de sesgo de publicación.

Vacíos de conocimiento

La evidencia disponible establece la necesidad de desarrollar estudios prospectivos con periodos de seguimiento más prolongados que permitan evaluar la progresión de MASLD hacia fibrosis, cirrosis y otras complicaciones hepáticas.

También se requiere de investigaciones que incorporen métodos objetivos para cuantificar la ingesta de fructosa y que diferencien las distintas fuentes dietéticas de este monosacárido. Por último, resulta necesario establecer umbrales de consumo asociados con riesgo metabólico para ampliar la evidencia en poblaciones latinoamericanas, donde la incidencia de MASLD continúa en aumento y los patrones alimentarios.

CONCLUSIÓN

La presente revisión sistemática permitió presentar y sintetizar la evidencia científica publicada entre enero 2020 y julio 2026 en relación con el rol de la fructosa dietética en el desarrollo y progresión de la MASLD, identificando los principales hallazgos y los aspectos en los que persisten controversias.

En relación con los mecanismos fisiopatológicos, la evidencia analizada mostró que una elevada ingesta de fructosa añadida está asociada con alteraciones metabólicas como el incremento de la lipogénesis *de novo*, el estrés oxidativo, la inflamación, la resistencia a la insulina y modificaciones del eje intestino-hígado, procesos relacionados con el desarrollo y la progresión de MASLD descritos en estudios experimentales.

La asociación entre la ingesta de fructosa y MASLD, esta revisión mostró resultados heterogéneos en estudios clínicos y observacionales. A pesar de que varios estudios reportan una asociación entre un mayor consumo de fructosa añadida y el desarrollo de la enfermedad. Esto está influenciado por factores externos como la cantidad consumida, la fuente dietética, el patrón alimentario y el contexto metabólico de la población estudiada. No obstante, la evidencia disponible no permite establecer una relación causal definitiva.

Por otra parte, el impacto de la reducción de la ingesta de fructosa reportado en los estudios de intervención incluidos sugiere que esta estrategia puede asociarse con mejoras en algunos parámetros metabólicos y hepáticos. A pesar de que, la evidencia clínica aún es limitada. Se necesitan de investigaciones prospectivas que permitan un mayor seguimiento para confirmar estos hallazgos.

En conclusión, esta revisión sistemática expone que la fructosa dietética constituye un componente de interés dentro del estudio de MASLD. Evidencia la necesidad de continuar desarrollando investigaciones clínicas de alta calidad que permitan establecer su contribución al desarrollo y progresión de esta enfermedad, al diferenciar el efecto de la fructosa añadida comparado con la fructosa presente de forma natural en alimentos como las frutas enteras.

RECOMENDACIONES

- Fortalecer las estrategias de promoción y educación nutricional orientadas a disminuir el consumo de azúcares añadidos, como medida preventiva frente al desarrollo y progresión de la MASLD.
- Incorporar la evaluación de los hábitos alimentarios y del consumo de fructosa dietética dentro del abordaje integral de los pacientes con factores de riesgo cardiometabólicos
- Impulsar el desarrollo de estudios clínicos prospectivos y de larga duración que permitan establecer umbrales seguros de consumo de fructosa, identificar factores moduladores individuales y determinar el impacto de las intervenciones nutricionales sobre la evolución de MASLD.
- Establecer futuras investigaciones que evalúen el papel del eje intestino-hígado, la microbiota intestinal implicados en la relación entre la fructosa dietética y MASLD.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aldámiz-Echevarría, L., De Las Heras, J., Couce, M. L., Alcalde, C., Vitoria, I., Bueno, M., Blasco-Alonso, J., Concepción García, M., Ruiz, M., Suárez, R., Andrade, F., & Villate, O. (2020). Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clinical Nutrition*, 39(2), 455–459. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.019>
- Alwahsh, S. M., Xu, M., Itmezeh, A., Kim, M.-H., & Ramadori, G. P. (2025). Excessive intake of fructose and alcohol aggravates high-fat diet-induced steatohepatitis and changes hepatic iron homeostasis. *Histochemistry and Cell Biology*, 163(1), 77. <https://doi.org/10.1007/s00418-025-02402-4>
- Cantoral, A., Contreras-Manzano, A., Luna-Villa, L., Batis, C., Roldán-Valadez, E. A., Ettinger, A. S., Mercado, A., Peterson, K. E., Téllez-Rojo, M. M., & Rivera, J. A. (2019). Dietary Sources of Fructose and Its Association with Fatty Liver in Mexican Young Adults. *Nutrients*, 11(3), 522. <https://doi.org/10.3390/nu11030522>
- Choque Vargas, C., Cáceres, F., Landeira, G., Perez, S., Marchi, L., Ruffillo, G., Tevez, S., Puga-Tejada, M., & Fassio, E. (2025). Cardiovascular events and incident diabetes in 220 patients with MASLD according to basal liver fibrosis: A 10-year follow-up historic cohort. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 37(5), 660–667. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002943>
- Cicerchi, C., Li, N., Kratzer, J., Garcia, G., Roncal-Jimenez, C. A., Tanabe, K., Hunter, B., Rivard, C. J., Sautin, Y. Y., Gaucher, E. A., Johnson, R. J., & Lanaspá, M. A. (2014). Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: Evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *The FASEB Journal*, 28(8), 3339–3350. <https://doi.org/10.1096/fj.13-243634>

- Coronati, M., Baratta, F., Pastori, D., Ferro, D., Angelico, F., & Del Ben, M. (2022). Added Fructose in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and in Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(6), 1127. <https://doi.org/10.3390/nu14061127>
- De, A., Panigrahi, M., Duseja, A., & Singh, S. P. (2025). Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD). En *Hepatology* (pp. 861–888). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-26711-6.00031-7>
- De Souza, J. G., Gurgel, G. G., Rodrigues, F. M., Braga, R. A. M., Soares, R. A. M., Lage, L. A. D. P. C., Soares, I. C., Levy, D., & Damasceno, N. R. T. (2026). Long-Term Fructose Intake Induces Moderate Liver Inflammation but Does not Overlap with the Detrimental Effects of the Ketogenic Diet on Hepatic Steatosis in Rats. *Inflammation*, 49(1), 129. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02367-5>
- Ding, Z., Zhang, J., & Choudhury, M. (2024). A High-Fat and High-Fructose Diet Exacerbates Liver Dysfunction by Regulating Sirtuins in a Murine Model. *Life*, 14(6), 729. <https://doi.org/10.3390/life14060729>
- Domínguez-Coello, S., Carrillo-Fernández, L., Gobierno-Hernández, J., Méndez-Abad, M., Borges-Álamo, C., García-Dopico, J. A., Aguirre-Jaime, A., & Cabrera-de León, A. (2020). Decreased Consumption of Added Fructose Reduces Waist Circumference and Blood Glucose Concentration in Patients with Overweight and Obesity. The DISFRUTE Study: A Randomised Trial in Primary Care. *Nutrients*, 12(4), 1149. <https://doi.org/10.3390/nu12041149>
- García-Beltrán, A., Martínez, R., Porres, J. M., Arrebola, F., Artero, I. R., Galisteo, M., Aranda, P., Kapravelou, G., & López-Jurado, M. (2023). Novel insights and mechanisms of diet-induced obesity: Mid-term versus long-term effects on

- hepatic transcriptome and antioxidant capacity in Sprague-Dawley rats. *Life Sciences*, 324, 121746. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121746>
- García-Ruiz, C., & Fernández-Checa, J. C. (2018). Mitochondrial Oxidative Stress and Antioxidants Balance in Fatty Liver Disease. *Hepatology Communications*, 2(12), 1425–1439. <https://doi.org/10.1002/hep4.1271>
- Gutierrez, J. A., Liu, W., Perez, S., Xing, G., Sonnenberg, G., Kou, K., Blatnik, M., Allen, R., Weng, Y., Vera, N. B., Chidsey, K., Bergman, A., Somayaji, V., Crowley, C., Clasquin, M. F., Nigam, A., Fulham, M. A., Erion, D. M., Ross, T. T., ... Tesz, G. J. (2021). Pharmacologic inhibition of ketohexokinase prevents fructose-induced metabolic dysfunction. *Molecular Metabolism*, 48, 101196. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101196>
- Hallfrisch, J. (1990). Metabolic effects of dietary fructose. *The FASEB Journal*, 4(9), 2652–2660. <https://doi.org/10.1096/fasebj.4.9.2189777>
- Herman, M. A., & Birnbaum, M. J. (2021). Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metabolism*, 33(12), 2329–2354. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.010>
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Huneault, H. E., Gillespie, S. E., Jarrell, Z. R., Bai, S., Tovar, A. R., Sanchez-Torres, C., Gonzalez-Ramirez, L. A., Chatman, K. C., Ziegler, T. R., Jones, D. P., Welsh, J. A., & Vos, M. B. (2026). Fructose-sweetened beverages induce diurnal redox dysregulation in pediatric MASLD. *Redox Biology*, 90, 104012. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104012>
- Jang, C., Wada, S., Yang, S., Gosis, B., Zeng, X., Zhang, Z., Shen, Y., Lee, G., Arany, Z., & Rabinowitz, J. D. (2020). The small intestine shields the liver from fructose-

- induced steatosis. *Nature Metabolism*, 2(7), 586–593.
<https://doi.org/10.1038/s42255-020-0222-9>
- Johnson, R. J., Lanaspá, M. A., Tolan, D. R., Goncalves, M. D., Softic, S., Stanhope, K. L., Sánchez-Lozada, L. G., Herman, M. A., & Rabinowitz, J. D. (2026). Fructose: Metabolic signal and modern hazard. *Nature Metabolism*, 8(5), 1019–1033.
<https://doi.org/10.1038/s42255-026-01506-y>
- Johnson, R. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin, Y. Y., & Lanaspá, M. A. (2013). Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 62(10), 3307–3315.
<https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- Kim, J., Bajaj, H. S., Ramji, A., Bemeur, C., & Sebastiani, G. (2025). Diabetes and Metabolic Dysfunction–associated Steatotic Liver Disease in Adults: A Clinical Practice Guideline. *Canadian Journal of Diabetes*, 49(4), 222–236.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2025.04.003>
- Lanaspá, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., Choi, Y.-J., Cicerchi, C., Kanbay, M., Roncal-Jimenez, C. A., Ishimoto, T., Li, N., Marek, G., Duranay, M., Schreiner, G., Rodriguez-Iturbe, B., Nakagawa, T., Kang, D.-H., Sautin, Y. Y., & Johnson, R. J. (2012). Uric Acid Induces Hepatic Steatosis by Generation of Mitochondrial Oxidative Stress. *Journal of Biological Chemistry*, 287(48), 40732–40744.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.399899>
- Lee, D., Chiavaroli, L., Ayoub-Charette, S., Khan, T. A., Zurbau, A., Au-Yeung, F., Cheung, A., Liu, Q., Qi, X., Ahmed, A., Choo, V. L., Blanco Mejia, S., Malik, V. S., El-Sohehy, A., De Souza, R. J., Wolever, T. M. S., Leiter, L. A., Kendall, C. W. C., Jenkins, D. J. A., & Sievenpiper, J. L. (2022). Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A

- Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Nutrients*, 14(14), 2846. <https://doi.org/10.3390/nu14142846>
- Li, L., Guo, C., Yu, Y., Tie, L., Lu, G., Liu, F., Han, X., Ji, L., & Zou, X. (2023). Differential effects of PGAM5 knockout on high fat high fructose diet and methionine choline-deficient diet induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice. *Cell & Bioscience*, 13(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01095-3>
- Liu, L., Li, T., Liao, Y., Wang, Y., Gao, Y., Hu, H., Huang, H., Wu, F., Chen, Y.-G., Xu, S., & Fu, S. (2020). Triose Kinase Controls the Lipogenic Potential of Fructose and Dietary Tolerance. *Cell Metabolism*, 32(4), 605-618.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.018>
- McGlynn, N. D., Khan, T. A., Wang, L., Zhang, R., Chiavaroli, L., Au-Yeung, F., Lee, J. J., Noronha, J. C., Comelli, E. M., Blanco Mejia, S., Ahmed, A., Malik, V. S., Hill, J. O., Leiter, L. A., Agarwal, A., Jeppesen, P. B., Rahelić, D., Kahleová, H., Salas-Salvadó, J., ... Sievenpiper, J. L. (2022). Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5(3), e222092. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2092>
- Mridha, A. R., Wree, A., Robertson, A. A. B., Yeh, M. M., Johnson, C. D., Van Rooyen, D. M., Haczeyni, F., Teoh, N. C.-H., Savard, C., Ioannou, G. N., Masters, S. L., Schroder, K., Cooper, M. A., Feldstein, A. E., & Farrell, G. C. (2017). NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.022>

- Muriel, P., López-Sánchez, P., & Ramos-Tovar, E. (2021). Fructose and the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6969. <https://doi.org/10.3390/ijms22136969>
- Nassir, F. (2022). NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*, 12(6), 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
- Ochoa-Allemant, P., Marrero, J. A., & Serper, M. (2023). Racial and ethnic differences and the role of unfavorable social determinants of health across steatotic liver disease subtypes in the United States. *Hepatology Communications*, 7(12), e0324. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000324>
- Özcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.-H., Iwakoshi, N. N., Özdelen, E., Tuncman, G., Görgün, C., Glimcher, L. H., & Hotamisligil, G. S. (2004). Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science*, 306(5695), 457–461. <https://doi.org/10.1126/science.1103160>
- Paradies, G. (2014). Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), 14205. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14205>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Powell, E. E., Wong, V. W.-S., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, 397(10290), 2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
- Rabbani, N., & Thornalley, P. J. (2025). Molecular mechanisms of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Functional analysis of glucose and

- fructose metabolism pathways. *Clinical Science*, 139(21), 1405–1429.
<https://doi.org/10.1042/CS20257727>
- Rinella, M., Noureddin, M., & Charlton, M. (2025). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease. En *SLEISENGER AND FORDTRAN'S GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE* (12a ed.). Elsevier.
- Roy-Chowdhury, N., & Roy-Chowdhury, J. (2025). Fisiología hepática y metabolismo energético. En *SLEISENGER AND FORDTRAN'S GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE* (12a ed.). Elsevier.
- Saarinen, R. H., Virtanen, H. E., Hantunen, S., Salonen, J. T., Tuomainen, T.-P., & Virtanen, J. K. (2026). Associations of Fructose Consumption with Prevalence and Incidence of Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease—The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *The Journal of Nutrition*, 156(2), 101318. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2025.101318>
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
- Sanyal, A. J., Campbell–Sargent, C., Mirshahi, F., Rizzo, W. B., Contos, M. J., Sterling, R. K., Luketic, V. A., Shiffman, M. L., & Clore, J. N. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120(5), 1183–1192. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23256>
- Schuster, S., Cabrera, D., Arrese, M., & Feldstein, A. E. (2018). Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(6), 349–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>
- Sheth, S., & Chopra, S. (2026). Características clínicas y diagnóstico de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (enfermedad del hígado

graso no alcohólico) en adultos. [Wolters-Kluwer]. *UpToDate*.
https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=masld&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1&searchCorrelationId=51e7d9ba-f419-458f-b70c-4a433c678552&searchCorrelationTerm=masld#H242879397

Simons, N., Veeraiah, P., Simons, P. I., Schaper, N. C., Kooi, M. E., Schrauwen-Hinderling, V. B., Feskens, E. J., Van Der Ploeg, E. (Liesbeth), Van Den Eynde, M. D., Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C. D., & Brouwers, M. C. (2021). Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(2), 391–400. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa332>

Sindhunata, D. P., Meijnikman, A. S., Gerdes, V. E. A., & Nieuwdorp, M. (2022). Dietary fructose as a metabolic risk factor. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 323(3), C847–C856. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00439.2021>

Softic, S., Stanhope, K. L., Boucher, J., Divanovic, S., Lanasa, M. A., Johnson, R. J., & Kahn, C. R. (2020). Fructose and hepatic insulin resistance. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(5), 308–322. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1711360>

Tacke, F., Horn, P., Wai-Sun Wong, V., Ratzl, V., Bugianesi, E., Francque, S., Zelber-Sagi, S., Valenti, L., Roden, M., Schick, F., Yki-Järvinen, H., Gastaldelli, A., Vettor, R., Frühbeck, G., & Dicker, D. (2024). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated

- steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, 81(3), 492–542.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
- Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), 32–42.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>
- Vos, M. B., Kimmons, J. E., Gillespie, C., Welsh, J., & Blanck, H. M. (2008). Dietary fructose consumption among US children and adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape Journal of Medicine*, 10(7), 160.
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
- Yu, S., Li, C., Ji, G., & Zhang, L. (2021). The Contribution of Dietary Fructose to Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 783393.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.783393>
- Zhang, S., Lee, H., Ahn, H. R., Kim, H., Yang, H. O., Yoo, K.-Y., Lee, G., & Kim, J. (2025). Herbal mixture of *Platycodon grandiflorum*, *Cinnamomum cassia*, and *Asiasarum sieboldii* extracts protects against NASH progression via regulation of hepatic steatosis, inflammation, and apoptosis. *Phytomedicine*, 145, 157077.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157077>

BASE DE DATOS

Autor y año	Diseño	Modelo/Muestra	Hallazgo principal
(Jang et al., 2020)	Experimental	Ratones	La fructosa induce lipogénesis cuando su tasa de supera la capacidad de eliminación intestinal. El exceso de fructosa resultante impulsa el síndrome metabólico.
(Ding et al., 2024)	Experimental	Ratones macho	Una dieta alta en grasa y fructosa gluconeogénesis hepática, promoviendo potencialmente la fibrosis hepática mediante la regulación de la expresión de Sirt7.
		C57Bl/6	
(Liu et al., 2020)	Experimental	Ratones	La triosa kinasa es necesaria para la vía endógena de fructólisis para impulsar la lipogénesis y la acumulación de triglicéridos hepáticos en condiciones de dieta alta en grasas y deficiencia de leptina. Un alelo <i>rs2260655_A</i> identificado durante la migración humana fuera de África se comporta como un alelo nulo de TK debido a su incapacidad para contrarrestar la toxicidad de la fructosa y aumentar la acumulación de triglicéridos hepáticos.
(Chiu et al., 2022)	Experimental	Ratones C57BL/6	La suplementación dietética de la fracción de acetato de etilo del micelio de PL (PL-EA) atenuó significativamente un aumento en el peso corporal, la acumulación de lípidos hepáticos y los niveles de glucosa en ayunas. PL-EA regula positivamente de forma marcada los genes <i>pgc-1α</i> , <i>sirt1</i> y <i>adiponectina</i> , y regula negativamente <i>gck</i> y <i>srebp-1c</i>
(Lee et al., 2022)	Experimental	Ratones de tipo salvaje o knockout Tm4sf5 ^{-/-}	La supresión o eliminación de Tm4sf5 en modelos in vitro e in vivo redujo la captación de fructosa, la lipogénesis de novo (DNL) y la esteatosis. El tratamiento de hepatocitos con fructosa extracelular resultó en una relación inversa entre la actividad de captación de fructosa y la translocación de GLUT8 mediada por TM4SF5 a través de la unión dinámica en la superficie celular. Tras el tratamiento con fructosa, la unión de TM4SF5 a GLUT8 disminuyó transitoriamente con la translocación a la membrana plasmática (MP), donde GLUT8 se separó y se activó para la captación de fructosa y la DNL

(Wang et al., 2021)	Experimental	Hepatocitos	Los efectos beneficiosos de la berberina están relacionados con la regulación negativa del microARN34a y el ARN largo no codificante H19, dos actores importantes en la progresión de la EHNA y la fibrosis hepática.
(Park et al., 2023)	Experimental	Ratones	En más de 100 cepas endogámicas de ratones machos y hembras, la expresión hepática de KHK se correlaciona positivamente con la adiposidad, la resistencia a la insulina y los triglicéridos hepáticos. Mientras que, en 241 sujetos humanos y sus controles, la expresión hepática de Khk se incrementa en las etapas tempranas, pero no en las tardías, de la EHNA.
(Li et al., 2023)	Experimental	Ratones	La eliminación de PGAM5 alivió la esteatosis hepática y la inflamación en el modelo HFHF, promovió la inflamación en ratones alimentados con metionina y colina no tuvo efectos en el modelo alimentado con deficiencia de metionina y colina. Los distintos efectos pueden deberse a los diferentes efectos de la eliminación de PGAM5 en las vías antioxidantes de manera dependiente de la energía, posiblemente involucrando a mTOR y/o de forma dependiente del tipo celular.
(González-Robles et al., 2026)	Experimental	Ratones C57BL/6J	La melatonina y A. muciniphila ejercieron efectos protectores contra la fibrosis asociada a la MASLD, lo que respalda su potencial como estrategias terapéuticas complementarias para mitigar el daño hepático mediante la modulación del eje intestino-hígado.
(García-Beltrán et al., 2023)	Experimental	Ratas Sprague-Dawley	El exceso de peso corporal, esteatosis hepática y alteración de la histología lipídica, modificaciones en la actividad antioxidante del hígado y expresión desregulada de transcritos relacionados con la estructura celular, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la capacidad antioxidante y de desintoxicación.
(Zhang et al., 2025)	Experimental	Ratones C57BL/6 N	La dieta FPC combinada con HFCS indujo un modelo de ratón con EHNA que imita fielmente la patología relevante de la EHNA humana en 6 meses. BS012 atenuó notablemente estas características patológicas, atribuyéndose los efectos protectores observados a la reducción de la esteatosis hepática mediante la modulación de las vías de síntesis lipídica y oxidación de ácidos grasos mediadas por ChREBP- α y AMPK.
(Jung et al., 2025)	Experimental	Ratones	La deficiencia de FBP1 en la edad adulta provoca esteatosis hepática progresiva debido a la sobreactivación de la vía ChREBP, que aumenta la síntesis de lípidos e inhibe la oxidación de grasas. La remodelación metabólica mediada por ChREBP

			protege contra el daño hepático causado por el déficit energético y el estrés oxidativo en el hígado con deficiencia de FBP1.
(Jung et al., 2025)	Experimental	Ratones	La inulina también activa la síntesis hepática de novo de serina y la captación de cistina, aumentando la producción de glutatión y protegiendo el hígado de la peroxidación lipídica inducida por la fructosa.
(Takahashi et al., 2026)	Experimental	Ratones	La deficiencia de testosterona exacerba sinérgicamente la esteatosis hepática inducida por fructosa, que está parcialmente mediada por el piruvato derivado del intestino. Los efectos combinados de los factores que causan disfunción hepática no están claros. Aquí, mostramos que la ingesta de fructosa y la deficiencia de testosterona inducen sinérgicamente la acumulación de piruvato intestinal y la esteatosis hepática al alterar la microbiota intestinal y la expresión génica hepática.
(Simons et al., 2021)	Ensayo clínico	44 adultos con sobrepeso y un índice de hígado graso ≥ 60 consumieron una dieta restringida en fructosa durante 6 semanas.	Treinta y siete participantes completaron el protocolo del estudio. Después de 6 semanas de restricción de fructosa, la ingesta de fructosa en la dieta y la excreción urinaria de fructosa fueron significativamente menores en el grupo de intervención (diferencia: -57,0 g/día; IC del 95%: -77,9, -39,5 g/día; y -38,8 $\mu\text{mol/día}$; IC del 95%: -91,2, -10,7 $\mu\text{mol/día}$, respectivamente).
(Domínguez-Coello et al., 2020)	Ensayo clínico aleatorizado	438 adultos con sobrepeso y obesidad, sin diabetes. Un total de 121 pacientes en un grupo con dieta baja en fructosa (DBF) y 118 en un grupo con dieta estándar (DE) completaron el estudio de 24 semanas.	Se observaron mayores disminuciones en el grupo LFD en la circunferencia de la cintura (-7,0 frente a -4,8 = -2,2 cm, IC del 95%: -3,7, -0,7) y la glucosa en sangre en ayunas -0,25 frente a -0,11 = -0,14 mmol/L, IC del 95%: -0,028, -0,02).
(Gutierrez et al., 2021)	Experimental	Ratas Sprague-Dawley	La inhibición de KHK en ratas previno la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia inducidas por la ingesta de fructosa. No fue necesario consumir niveles suprafisiológicos de fructosa en la dieta para causar disfunción metabólica, ya que las ratas alimentadas con la dieta estadounidense desarrollaron hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, afecciones que se revirtieron con la inhibición de KHK.
(Aldámiz-Echevarría et al., 2020)	Observacional	Humanos	Se observó que 9 de los 16 pacientes presentaban hígado graso (7 según la resonancia magnética hepática). De estos 9 pacientes, solo 3 presentaban hepatomegalia. Siete de los 9 pacientes afectados

			por la mutación c.448G > C presentaban infiltración de grasa, tres de los cuales también presentaban hepatomegalia.
(McGlynn et al., 2022)	Revisión sistemática y metaanálisis	Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con al menos dos semanas de intervención que comparan las bebidas azucaradas bajas en calorías (LNCSB), las bebidas azucaradas (SSB)	Se incluyeron un total de 17 ECA con 24 comparaciones de ensayos, que involucraron a 1733 adultos (edad media [DE], 33,1 [6,6] años; 1341 mujeres [77,4%]) con sobrepeso u obesidad que tenían riesgo de padecer o padecían diabetes. En general, las bebidas azucaradas sin azúcar (LNCSB) fueron un sustituto de las bebidas azucaradas en 12 ECA (n = 601 participantes), el agua fue un sustituto de las bebidas azucaradas en 3 ECA (n = 429) y las LNCSB fueron un sustituto del agua en 9 ECA (n = 974). La sustitución de LNCSB por SSB se asoció con una reducción del peso corporal (DM, -1,06 kg; IC del 95 %, -1,71 a -0,41 kg), del índice de masa corporal (DM, -0,32; IC del 95 %, -0,58 a -0,07), del porcentaje de grasa corporal (DM, -0,60 %; IC del 95 %, -1,03 % a -0,18 %) y de los lípidos intrahepatocelulares (DME, -0,42; IC del 95 %, -0,70 a -0,14).

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

	Autor y año	Diseño / Muestra	Herramienta Aplicada	Puntuación / Valoración Dominios Clave	Calidad Metodológica / Riesgo de Sesgo
1	Jang et al., 2020	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Asignación aleatoria (Sí); Cegamiento evaluador (No reportado); Desgaste (Bajo)	Riesgo Moderado
2	Ding et al., 2024	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Selección homogénea (Sí); Alojamiento aleatorio (No especificado); Reporte completo (Sí)	Riesgo Moderado
3	Liu et al., 2020	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Grupos de control adecuados (Sí); Cegamiento de análisis histológico (No reportado)	Riesgo Moderado
4	Chiu et al., 2022	Experimental (Ratones C57BL/6)	SYRCLE (Preclínico)	Protocolo estandarizado (Sí); Cegamiento de intervención (Sin reporte)	Riesgo Moderado
5	Lee et al., 2022	Experimental (Ratones WT/KO)	SYRCLE (Preclínico)	Control genético interno (Knockout); Validaciones in vitro y in vivo cruzadas	Bajo Riesgo / Alta Calidad
6	Wang et al., 2021	Experimental (In vitro / Hepatocitos)	SYRCLE / MD-InVitro	Réplicas biológicas/técnicas adecuadas; Ausencia de cegamiento analítico	Riesgo Moderado
7	Park et al., 2023	Preclínico (100 cepas) + Cohorte	SYRCLE / NOS	Replicación genómica masiva (100 cepas) + Validación cruzada en humanos (n=241)	Bajo Riesgo / Alta Calidad

8	Li et al., 2023	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Múltiples modelos de dieta (HFHF, MCD); Protocolo riguroso de deserción	Riesgo Moderado
9	González-Robles et al., 2026	Experimental (Ratones C57BL/6J)	SYRCLE (Preclínico)	Enfoque multi-ómico riguroso; Secuencia de aleatorización informada	Bajo Riesgo / Alta Calidad
10	García-Beltrán et al., 2023	Experimental (Ratas)	SYRCLE (Preclínico)	Tiempos de seguimiento controlados (13 vs 21 sem); Falta cegamiento en histología	Riesgo Moderado
11	Zhang et al., 2025	Experimental (Ratones C57BL/6N)	SYRCLE (Preclínico)	Inducción dietética prolongada (6 meses); Evaluación histopatológica estándar	Riesgo Moderado
12	Jung et al., 2025 (FBP1)	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Modelo condicional de knockout; Marcadores moleculares exhaustivos	Bajo Riesgo / Alta Calidad
13	Jung et al., 2025 (Inulina)	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Evaluación metabólica completa; Ocultamiento de la asignación no especificado	Riesgo Moderado
14	Takahashi et al., 2026	Experimental (Ratones)	SYRCLE (Preclínico)	Modelo interactivo (orquiectomía + dieta); Análisis microbioma/metaboloma	Bajo Riesgo / Alta Calidad
15	Simons et al., 2021	Ensayo Clínico Unibrazo (n=44)	ROBINS-I	Ausencia de grupo control concurrente;	Riesgo Alto / Calidad Moderada

				Pérdidas de seguimiento (15.9%)	
16	Domínguez-Coello et al., 2020	Ensayo Clínico Aleatorizado (n=438)	Cochrane RoB 2	Aleatorización (Bajo); Cegamiento de participantes (No posible por dieta - Abierto); Deserción baja (<10%)	Riesgo Moderado / Calidad Alta
17	Gutierrez et al., 2021	Experimental (Ratas)	SYRCLE (Preclínico)	Demostración de efecto dosis-respuesta con inhibidor KHK; Falta de cegamiento	Riesgo Moderado
18	Aldámiz-Echevarría et al., 2020	Observacional / Serie de Casos (n=16)	Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	NOS: 5/9 estrellas. Ausencia de grupo comparador; Muestra pequeña (Enfermedad rara)	Calidad Moderada / Riesgo Alto
19	McGlynn et al., 2022	Revisión Sistemática y Metaanálisis	AMSTAR-2	AMSTAR-2: Alta Calidad. Registro PROSPERO; Búsqueda exhaustiva; Evaluación RoB2 incluida; Análisis de sesgo de publicación	Alta Calidad Metodológica

