

## + Silihepatic: Innovación en protección y recuperación hepática

Las enfermedades hepáticas son comunes en la clínica de pequeños animales y representan un desafío significativo para los veterinarios debido a su naturaleza multifactorial en cuanto a sus causas subyacentes. Estas enfermedades se pueden clasificar en cuatro grupos principales:

**Trastornos vasculares hepáticos** (derivaciones portosistémicas congénitas, desórdenes asociados con hipertensión portal, etc.).

**Trastornos del sistema biliar** (colangitis, colestasis, enfermedades de la vesícula biliar, etc.).

**Trastornos del parénquima hepático** (lipidosis hepática, hepatitis aguda o crónica, cirrosis, amiloidosis, etc.).

**Neoplasias** (hepatocelular, colangiocelular, vascular, carcinoides hepáticos, hepatoblastoma, neoplasias metastásicas, etc.).

El diagnóstico preciso de las enfermedades hepáticas se basa en la integración de datos obtenidos de exámenes de laboratorio, ecografías y evaluaciones histopatológicas. Para lograr un diagnóstico correcto y un manejo óptimo, el veterinario debe combinar esta información. Una mala interpretación o subdiagnóstico de las patologías hepáticas puede conducir a tratamientos inadecuados para el paciente. Por ejemplo, tratar un trastorno del flujo biliar, como la colestasis, con fármacos destinados a prevenir el daño en los hepatocitos, sin abordar la causa subyacente que provoca dicho daño. Por esta razón, es fundamental comprender los mecanismos fisiológicos alterados en estas patologías y la acción terapéutica de los fármacos administrados para intervenir de manera efectiva.

En respuesta a las alteraciones del parénquima hepático que desencadenan la lesión hepatocelular y la posterior transformación en tejido fibroso no funcional, se ha desarrollado Silihepatic. La fibrosis hepática es un hito crítico en la evolución de las enfermedades hepáticas y puede progresar hacia la cirrosis. Aunque no existe una definición uniforme de cirrosis en la práctica clínica de animales pequeños, suele considerarse como la etapa final de la enfermedad hepática, donde la matriz extracelular depositada y remodelada interrumpe la arquitectura funcional del hígado.

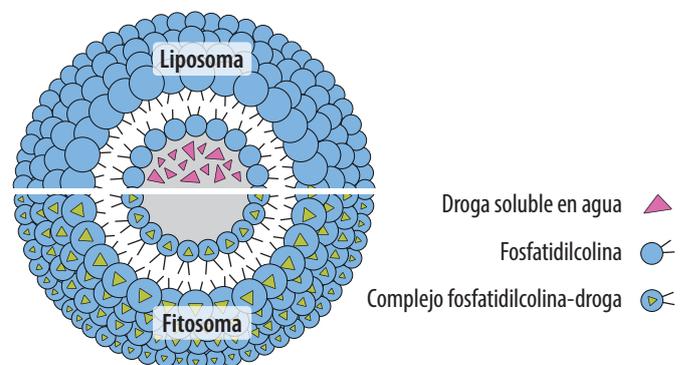
**Silihepatic®**, a través de sus distintos componentes, interviene en la progresión del daño hepático hacia estos estadios terminales. Se realiza una descripción detallada de los mecanismos más relevantes de sus componentes para profundizar en los beneficios de este producto frente a las enfermedades hepáticas.

## Silibina

Los extractos de plantas medicinales han sido empleados tradicionalmente para tratar y controlar diversas enfermedades. Dentro de estos extractos, el Cardo Mariano (*Silybum marianum*) ha demostrado efectos terapéuticos tanto en animales como en humanos en el tratamiento de enfermedades hepáticas.

Los componentes activos de esta planta se extraen de las semillas secas y se componen principalmente de flavonolignanos, los cuales se conocen en conjunto como silimarina y poseen un alto poder antioxidante. Aproximadamente del 50 al 60% del complejo de silimarina es silibina, y el resto de flavonolignanos comprenden 35%, compuesto por silicristina (20%), silidianina (10%) e isosilibina (5%). La silibina o silibina ha sido identificada como el principal compuesto activo de estos componentes.

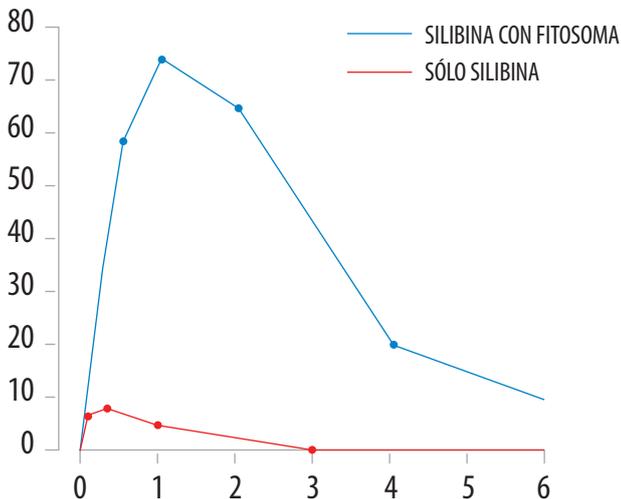
La absorción intestinal del extracto de silimarina es muy limitada, estimándose que solo se absorbe entre un 20% y un 50% en el tracto gastrointestinal tras su ingesta. Para superar este obstáculo y garantizar la incorporación de cantidades suficientes en el organismo para lograr niveles adecuados y los beneficios deseados, se han desarrollado nuevas tecnologías que mejoran su biodisponibilidad oral. Una de las más destacadas es la tecnología de generación de fitosomas, que consiste en la combinación de los componentes vegetales con fosfolípidos (Fig. 1). Dentro de estos fosfolípidos, la fosfatidilcolina es uno de los principales utilizados debido a su capacidad para transportar las sustancias vegetales a través de las membranas biológicas o facilitar su difusión pasiva. Esta unión entre la silibina y la fosfatidilcolina genera una notable mejora en la absorción del complejo cuando se administra por vía oral.



**Fig. 1.** El fitosoma es similar a un liposoma, pero con una localización diferente de la sustancia activa. Esto trae como beneficio la mejora en el transporte y absorción del principio activo.

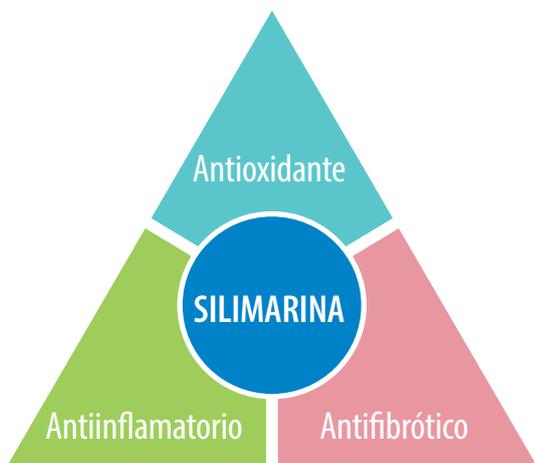
## + Silihepatic: Innovación en protección y recuperación hepática

Esto conlleva el beneficio de que los fitosomas mejoran tanto la cantidad como la rapidez con la que la silibina logra alcanzar niveles adecuados en la circulación sistémica, lo que favorece su acción en el organismo para obtener los efectos deseados (Fig. 2).



**Fig. 2.** Niveles plasmáticos de silibina en ratas después de la administración oral de silibina sola o en forma de fitosoma a una dosis de 200 mg/kg.

Los estudios científicos han evidenciado que la silimarina y sus flavonolignanos presentan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y proapoptóticas. Estas cualidades han demostrado inducir efectos biológicos y farmacológicos beneficiosos, tales como hepatoprotección, neuroprotección, propiedades antidiabéticas, acción anticancerígena, protección cardíaca, fotoprotección e influencia en la modulación del sistema inmunológico.



**Fig. 3.** Propiedades farmacológicas asociadas a silimarina.

La silibina ha demostrado ser eficaz en la protección contra enfermedades hepáticas al contrarrestar diversos mecanismos asociados con la peroxidación lipídica, reconocidos como uno de los principales factores implicados en la degeneración de las membranas celulares y el desarrollo de afecciones hepáticas. Este proceso ocurre debido a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como resultado del consumo de oxígeno por las células. Cuando estos radicales superan los mecanismos de defensa antioxidante celular, se produce un aumento en el estrés oxidativo que afecta diversas estructuras celulares, como proteínas, membranas celulares y ADN.

El efecto hepatoprotector de la silibina se vincula con varios mecanismos beneficiosos que contribuyen a inhibir el desarrollo de enfermedades hepáticas. Estos mecanismos incluyen:

**Inhibición de la peroxidación lipídica y del daño oxidativo:** actúa como antioxidante al neutralizar los radicales libres, aumentar el contenido celular de glutatión (GSH) y potenciar la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), fortaleciendo así las defensas antioxidantes.

**Regulación en la expresión génica nuclear:** estimula las vías asociadas con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), lo que conlleva a la expresión de genes involucrados en la desintoxicación y la respuesta antioxidante.

**Síntesis de proteínas hepáticas:** promueve la síntesis proteica al aumentar la producción de ARN ribosomal y ARN polimerasa I, acelerando así el proceso de restauración y renovación del tejido dañado.

**Efecto antiinflamatorio:** mediante la inhibición del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), reduce la inflamación hepática y la producción de citoquinas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$ , IL-6 y IL-1 $\beta$ ).

**Efecto antiapoptótico:** El aumento del estrés oxidativo y la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias pueden activar las vías de señalización apoptótica. La silimarina reduce la expresión de proteínas proapoptóticas como Bid, Bax, caspasa-3 y caspasa-8, al tiempo que incrementa la presencia de antiapoptóticas como Bcl-2.

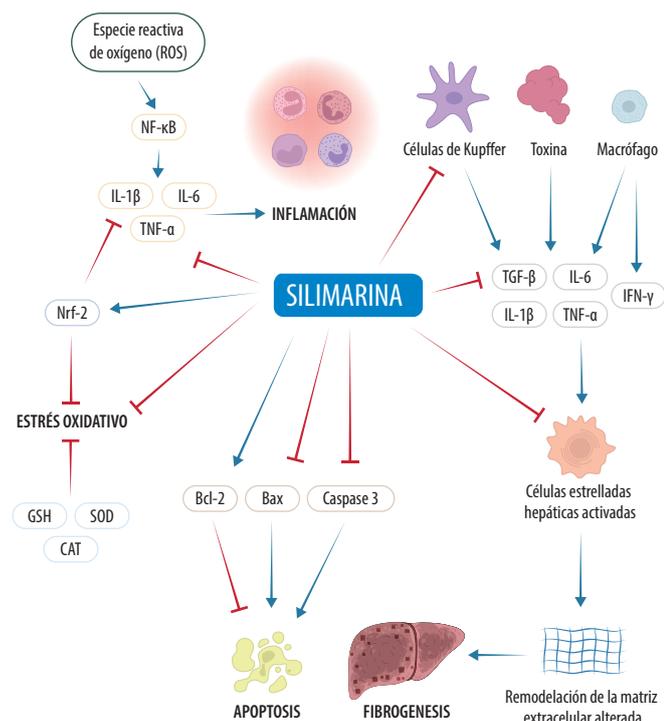
**Efecto antifibrótico:** La fibrosis hepática se origina por la lesión de los hepatocitos, lo que activa las células de Kupffer (macrófagos hepáticos) y las células estrelladas

## + Silihepatic: Innovación en protección y recuperación hepática

hepáticas (HSC). La activación de las células de Kupffer produce citoquinas, en especial el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1), que activa las HSC, siendo este un evento clave en la fibrogénesis hepática. Las HSC, responsables del depósito de fibras de colágeno y la mayoría de las proteínas en la matriz del hígado fibrótico, son reguladas a la baja por la silimarina en la expresión de TGF- $\beta$  1, evitando así la estimulación de las HSC.

**Efecto hipolipemiante:** La silimarina tiene la capacidad de reducir los niveles de lípidos en sangre, disminuyendo el colesterol (CH), los triglicéridos (TG) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), al mismo tiempo que eleva las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Parte de estos efectos se deben a la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), la cual es una enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis del colesterol. Además, bloquea la resorción de colesterol en el intestino, reduce la producción hepática de triglicéridos y activa la degradación de los ácidos grasos en las mitocondrias.

**Regulación de la membrana celular y su estabilidad ante el daño:** la silimarina actúa como un agente estabilizador, fortaleciendo la membrana celular al unirse firmemente a sus componentes, lo que aumenta su resistencia. Además, desempeña un papel clave al regular la permeabilidad en las células hepáticas, evitando la entrada de agentes tóxicos.



**Fig. 4.** Mecanismos de acción hepatoprotectores de la silimarina.

Estas acciones tienen importantes implicaciones terapéuticas en la reparación de hepatocitos dañados y la restauración de las funciones normales del hígado. La evidencia científica de la eficacia de la silimarina en los trastornos hepáticos respalda y le da una relevancia farmacológica a su utilización.

## Metionina

La terapia nutricional se emplea para controlar y regular el metabolismo hepático, lo que puede conducir a mejoras en la función del hígado y tener un impacto positivo en las enfermedades relacionadas con este órgano.

La metionina, uno de los nueve aminoácidos esenciales, es el único que contiene azufre y sirve como precursor de todos los demás aminoácidos que contienen este elemento y sus derivados. Aproximadamente la mitad de la metionina consumida diariamente se utiliza en el hígado para sintetizar S-Adenosil-L-Metionina (SAME), una molécula con efectos potenciales en las reacciones de metilación. Estas reacciones abarcan ácidos nucleicos, proteínas, fosfolípidos y neurotransmisores.

La metionina se emplea en terapias hepáticas para prevenir la insuficiencia hepática. Estudios han demostrado que una dieta deficiente en metionina puede aumentar significativamente la expresión de genes proinflamatorios y fibróticos a nivel hepático.

## S-Adenosil-L-Metionina (SAME)

La S-adenosil-L-metionina (SAME) es una molécula pleiotrópica que desempeña un papel fundamental en diversas reacciones celulares. El SAME actúa como donante natural y universal del grupo metilo, participando activamente en reacciones de transmetilación y regulando el crecimiento, la muerte y la diferenciación de los hepatocitos. Sin embargo, en pacientes con enfermedad hepática crónica, la síntesis de SAME se encuentra deprimida, lo que agrava la lesión hepática. Aunque aún no se comprende por completo el mecanismo molecular exacto mediante el cual la SAME ejerce sus efectos hepatoprotectores, se sugiere que podrían relacionarse con sus propiedades antioxidantes.

La suplementación de SAME podría ser beneficiosa en enfermedades hepáticas. Esta acción se atribuye a su capacidad para restaurar los niveles hepáticos de glutatión (GSH), reducir el daño en los hepatocitos y disminuir la

## + Silihepatic: Innovación en protección y recuperación hepática

activación de las células de Kupffer (macrófagos hepáticos). Asimismo, la SAME estimula la síntesis de fosfolípidos como la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina en los hepatocitos, lo que contribuye a restablecer la secreción de lipoproteínas. En consecuencia, mantener niveles adecuados de SAME puede ser una herramienta terapéutica útil en pacientes con enfermedades hepáticas como la esteatosis o la hepatitis.

### Colina

El término "colina" proviene del griego "chole", que significa bilis, dado que inicialmente se aisló de la bilis. La colina es un nutriente esencial cuyos derivados sirven como componentes de lipoproteínas, lípidos sanguíneos o de membrana, y como precursores del neurotransmisor acetilcolina.

Este nutriente desempeña un papel fundamental en el correcto funcionamiento del hígado, los músculos y el cerebro, así como en el metabolismo de los lípidos y en la composición y reparación de las membranas celulares.

Uno de los metabolitos más cruciales de la colina en el hígado es la fosfatidilcolina, vital para la exportación de triglicéridos a la sangre en lipoproteínas (VLDL) y para la solubilización de sales biliares en la bilis. La incapacidad para exportar triglicéridos a nivel hepático es un factor central en el desarrollo de la esteatosis hepática. Además, su función en la homeostasis biliar es crucial para prevenir la formación de cálculos biliares. El metabolismo de la colina está estrechamente vinculado con el folato y la metionina, ya que los tres influyen en la producción de SAME.

### Vitamina E

Los antioxidantes son moléculas que tienen la capacidad de reducir o evitar la oxidación de otras moléculas causada por especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas defensas

antioxidantes son fundamentales, ya que se encargan de eliminar directamente los prooxidantes, ofreciendo protección a las células. Los antioxidantes incluyen tanto sistemas enzimáticos como no enzimáticos.

La vitamina E, como antioxidante no enzimático, desempeña un papel crucial al salvaguardar la integridad de las membranas celulares lipídicas contra el daño ocasionado por los radicales libres. Se ha comprobado su capacidad para reducir el daño hepático al regular negativamente la expresión de TGF- $\beta$ 1 debido a la presencia de ROS. Asimismo, restaura los niveles de glutatión hepático, reduce los marcadores de estrés oxidativo y disminuye la activación de las células estrelladas hepáticas. En consecuencia, diversos estudios han demostrado que la vitamina E puede reducir la inflamación y prevenir la fibrosis hepática.

Como hemos observado, los procesos de daño hepático son complejos y requieren un enfoque de tratamiento centrado en las condiciones subyacentes presentes en cada paciente. Al comprender estos procesos y sus causas, podemos abordar de manera efectiva la patología para prevenir su avance hacia etapas más graves. Es crucial resaltar que complementar los tratamientos del daño hepático con estrategias antioxidantes y antifibróticas puede preservar la función del órgano, evitando su transformación de tejido hepático funcional a tejido conectivo no funcional.

Las investigaciones sobre los mecanismos moleculares de los diversos componentes utilizados en enfermedades hepáticas han sido fundamentales para perfeccionar y comprender cómo abordar las múltiples causas de las alteraciones hepáticas. Este avance, combinado con mejoras farmacológicas en la biodisponibilidad de los medicamentos, ha mejorado la respuesta de los pacientes al tratamiento, fomentando su recuperación y reduciendo las lesiones hepáticas permanentes.

### BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Moneim, A. M., Al-Kahtani, M. A., El-Kersh, M. A., & Al-Omair, M. A. (2015). Free radical-scavenging, anti-inflammatory/anti-fibrotic and hepatoprotective actions of taurine and silymarin against CCl4 induced rat liver damage. *PLoS One*, 10(12), e0144509.
- Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2202-2213.
- Alonso Osorio, M. J., & Allué Creus, J. (2015). Fitosomas: un desarrollo tecnológico para mejorar la biodisponibilidad de los extractos vegetales. *Rev. fitoter*, 109-119.
- Bahmani, M., Shirzad, H., Rafeian, S., & Rafeian-Kopaei, M. (2015). *Silybum marianum*: beyond hepatoprotection. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 20(4), 292-301.
- Clària, J., & Titos, E. (2004). La célula de Kupffer. *Gastroenterología y hepatología*, 27(4), 264-273.
- Di Sario, A., Candelaresi, C., Omenetti, A., & Benedetti, A. (2007). Vitamin E in chronic liver diseases and liver fibrosis. *Vitamins & Hormones*, 76, 551-573.
- Domitrović, R., & Potočnjak, I. (2016). A comprehensive overview of hepatoprotective natural compounds: mechanism of action and clinical perspectives. *Archives of toxicology*, 90, 39-79.

# + Silihepatic: Innovación en protección y recuperación hepática

- Eita, A. A. B. (2022). Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.): An overview about its pharmacology and medicinal uses with an emphasis on oral diseases. *Journal of Oral Biosciences*, 64(1), 71-76.
- Fast, D. G., & Vance, D. E. (1995). Nascent VLDL phospholipid composition is altered when phosphatidylcholine biosynthesis is inhibited: evidence for a novel mechanism that regulates VLDL secretion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1258(2), 159-168.
- Gillissen, A., & Schmidt, H. H. J. (2020). Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review. *Advances in therapy*, 37(4), 1279-1301.
- Hellerbrand, C., Schattenberg, J. M., Peterburs, P., Lechner, A., & Brignoli, R. (2017). The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders. *Clinical Phytoscience*, 2(1), 1-14.
- Krečman, V., Škottová, N., Walterova, D., Ulrichová, J., & Šimánek, V. (1998). Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta Medica*, 64(02), 138-142.
- Khazaei, R., Seidavi, A., & Bouyeh, M. (2022). A review on the mechanisms of the effect of silymarin in milk thistle (*Silybum marianum*) on some laboratory animals. *Veterinary Medicine and Science*, 8(1), 289-301.
- Kidd, P., & Head, K. (2005). A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). *Alternative Medicine Review*, 10(3).
- Lee, Y., & Friedman, S. L. (2010). Fibrosis in the liver: acute protection and chronic disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 97, 151-200.
- Li, Z., Wang, F., Liang, B., Su, Y., Sun, S., Xia, S., Shao, J., Zhang, Z., Hong, M., Zhang, F. & Zheng, S. (2020). Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 280.
- Mengesha, T., Gnanasekaran, N., & Mehare, T. (2021). Hepatoprotective effect of silymarin on fructose induced nonalcoholic fatty liver disease in male albino wistar rats. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 1-13.
- Marra, F., & Caligiuri, A. (2015). Cytokine production and signaling in stellate cells. In *Stellate cells in health and disease* (pp. 63-86). Academic Press.
- Mato, J.M., Martínez-Chantar, M.L. (2005). S-adenosilmetionina y el hígado. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 4 (6), 279-282.
- Mato, J. M., Martínez-Chantar, M. L., & Lu, S. C. (2008). Methionine metabolism and liver disease. *Annu. Rev. Nutr.*, 28, 273-293.
- Nagashimada, M., & Ota, T. (2019). Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB life*, 71(4), 516-522.
- Rothuizen, J. (2006). WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease. *Elsevier Health Sciences*.
- Paltinean, G. A., Tomoaia, G., Riga, S., Mocanu, A., & Tomoaia-Cotisel, M. (2022). Silymarin Based Complexes-a mini Review. *Annals Series on Biological Sciences*, 11(1), 146-166.
- Parmar, M., & Gandhi, T. (2008). Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine-A review. *Pharmacognosy Reviews*, 2(3), 102.
- Pascale, R. M., Feo, C. F., Calvisi, D. F., & Feo, F. (2018). Deregulation of methionine metabolism as determinant of progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Translational gastroenterology and hepatology*, 3.
- Škottová, N., Kazdová, L., Oliyarnyk, O., Večeřa, R., Sobolová, L., & Ulrichová, J. (2004). Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats. *Pharmacological research*, 50(2), 123-130.
- Škottová, N., & Krečman, V. (1998). Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol Res*, 47(1), 1-7.
- Tajmohammadi, A., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). *Silybum marianum* (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy research*, 32(10), 1933-1949.
- Tighe, S. P., Akhtar, D., Iqbal, U., & Ahmed, A. (2020). Chronic liver disease and silymarin: A biochemical and clinical review. *Journal of clinical and translational hepatology*, 8(4), 454.
- Valková, V., Ďúranová, H., Bilčíková, J., & Habán, M. (2020). Milk thistle (*Silybum marianum*): a valuable medicinal plant with several therapeutic purposes. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 9(4), 836.
- Wadhwa, K., Pahwa, R., Kumar, M., Kumar, S., Sharma, P. C., Singh, G., & Jeandet, P. (2022). Mechanistic insights into the pharmacological significance of silymarin. *Molecules*, 27(16), 5327.
- Zeisel, S. H., & Da Costa, K. A. (2009). Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition reviews*, 67(11), 615-623.

## Silihepatic®

30 COMPRIMIDOS  
SABORIZADOS



### COMPOSICIÓN:

Silibina, complejo fosfolipídico\* 70 mg; S-Adenosil-L-Metionina, disulfato tosilato) 50 mg; DL-Metionina 150 mg; L(+)-Colina bitartrato 10 mg; Vitamina E acetato 5 mg; Excipientes c.s.p. 1000 mg.

\*Corresponde a 21 mg de Silibina por comprimido.

### INDICACIONES:

Complemento dietario hepatoprotector. También actúa como colágeno, colerético y favorecedor del metabolismo hepático. Como complemento en las hepatitis agudas o crónicas y trastornos hepáticos generales. Para la prevención del hígado graso.

También es útil como suplemento de apoyo en la colangiohepatitis y cuando se observan vómitos de origen hepático.

Para proteger el hígado en las intoxicaciones agudas y crónicas de cualquier origen y cuando se administra medicación antiepiléptica, quimioterápica, antimicrobica oral u otras drogas hepatotóxicas.

Puede utilizarse además como complemento en el tratamiento del Síndrome de Disfunción Cognitiva.

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos saborizados se administran por vía oral de preferencia con el estómago vacío y al menos 1 hora antes de la comida.

**Caninos:** 1 comprimido cada 10 kg/día (dosis recomendada).

**Felinos:** 2-5 kg: ¼ comprimido/día. 5 kg o más: ½ comprimido /día.

La dosis a administrar podrá ajustarse según el caso individual, si fuera necesario y a criterio del veterinario actuante. Considerar que un aumento excesivo de la cantidad de metionina administrada puede resultar en acidificación urinaria. La duración del tratamiento será de 10 días como mínimo. En la utilización por períodos prolongados la cantidad a administrar podrá reducirse a la mitad como dosis de mantenimiento.

### PRESENTACIÓN:

Estuche con 30 comprimidos.

John Martin®