

La esteatosis hepática constituye hoy un desafío creciente para la salud pública, no solo por su elevada prevalencia, sino también por la complejidad de sus mecanismos fisiopatológicos y su estrecha relación con el síndrome metabólico. En este contexto, resulta fundamental diferenciar las entidades previamente denominadas NAFLD y MAFLD, ya que, bajo la definición de MAFLD, se enfatiza la necesidad de abordar de manera integral las enfermedades metabólicas concomitantes y de promover un esfuerzo colaborativo orientado a comprender los procesos subyacentes que impulsan la progresión de la enfermedad.

Con el propósito de ofrecer una visión actualizada y rigurosa sobre este tema, hemos seleccionado para este Tópico de Actualidad a un investigador especialista adscrito a PREVALER, cuya experiencia permitirá profundizar en los aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos de esta condición.

Comité Editorial Salus

Hígado Graso (Esteatosis Hepática)

Fatty Liver (Hepatic Steatosis)

El hígado graso o esteatosis hepática es una condición caracterizada por la acumulación excesiva de grasa, principalmente triglicéridos, en más del 5 % de los hepatocitos. Ésta es una condición de alta y alarmante prevalencia condicionada por el estilo de vida moderna, en donde coinciden un alto consumo de alimentos ultraprocesados desde tempranas edades de la vida y la insuficiente movilidad y actividad física, determinando un patrón sedentario sostenido en el tiempo.

Esto representa un grave problema “silente” de salud pública por sus graves implicaciones nocivas sobre la salud, afectando negativamente las expectativas y la calidad de vida de un gran número de nuestra población, y la saturación del sistema nacional de asistencia sanitaria.

La clasificación de la esteatosis hepática ha evolucionado con el tiempo, promovida fundamentalmente con el objeto de distinguir el hígado graso benigno de la forma inflamatoria y progresiva. Durante décadas, la clasificación se centró en si la causa era alcohólica o no alcohólica. De esta manera se definieron los términos enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, siglas en inglés) y la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (AFLD, siglas en inglés) como sigue:

a) La enfermedad del hígado graso no alcohólico es el tipo más común y ocurre en personas que consumen poco o nada de alcohol, incluye un espectro de condiciones:

- Esteatosis hepática simple (Hígado graso no alcohólico-NAFL): acumulación de grasa sin inflamación ni daño celular significativo. Es generalmente benigna, no progresiva.
- Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH): la forma más grave, donde la acumulación de grasa se acompaña de inflamación lobulillar y balonización de hepatocitos, lo que puede progresar a fibrosis y cirrosis.

b) El hígado graso alcohólico (AFLD, siglas en inglés): causado por el consumo excesivo y prolongado de alcohol.

El NAFLD está intrínsecamente ligado al síndrome metabólico, siendo sus factores de riesgo clave: resistencia a la insulina, obesidad y sobrepeso, diabetes tipo 2, dislipidemia, consumo excesivo de fructosa, dieta alta en carbohidratos refinados y grasas saturadas/trans, inactividad física, apnea del sueño, abuso de esteroides, entre otros.

En 2023 ¹, el consenso de Delphi, que reunió a diversas sociedades de hepatología a nivel mundial, actualizó la nomenclatura con el fin de eliminar el término “no alcohólico” y reflejar mejor la naturaleza metabólica de la enfermedad. El nuevo término es Enfermedad Hepática Esteatósica (Steatotic Liver Disease, SLD), que se subdivide en:

a) Esteatosis Hepática asociada a Disfunción Metabólica (Metabolic dysfunction-associated Steatotic Liver Disease, MASLD), en sustitución del NAFLD. Para el diagnóstico de MASLD, el paciente debe tener Esteatosis Hepática y al menos uno de los siguientes criterios cardiometabólicos, lo que refleja que es una manifestación hepática de una enfermedad sistémica:

- Sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 kg/m² en caucásicos o ≥ 23 kg/m² en asiáticos).
- Diabetes mellitus tipo 2 o tratamiento para Diabetes tipo 2.
- Presión arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg o bajo tratamiento antihipertensivo).
- Niveles elevados de triglicéridos (≥ 150 mg/dL o bajo tratamiento específico)
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento farmacológico específico.

b) MetALD (Metabolic Associated Liver Disease): Esteatosis

hepática que cumple los criterios de MASLD y que, además, tiene un consumo de alcohol moderado-alto (20-50 gramos al día en mujeres, 30-60 g/día en hombres).

c) ALD (Alcohol-Related Liver Disease): Esteatosis hepática relacionada exclusivamente con el alcohol (consumo mayor que los límites de MetALD).

d) MASH (Metabolic dysfunction Associated Steatohepatitis): Disfunción Metabólica asociada a Esteatohepatitis.

e) Esteatosis Criptogénica. Esteatosis sin parámetros metabólicos y sin causa conocida.

El término “esteatohepatitis no alcohólica” (NASH) se empleó inicialmente en la década de los 80² para referirse al desarrollo de esteatosis hepática con lesión hepatocelular e inflamación hepática. Posteriormente, a partir del consenso de Delphi, se substituyó por el termino MASH.

Desde un punto de vista histológico, la progresión del hígado graso no alcohólico es crítica y determina su gravedad.^{3,4}

a. Hígado graso simple (Esteatosis): reversible con cambios en el estilo de vida.

b. MASH: grasa + inflamación + daño celular. Se constituye en el punto de inflexión donde se inicia el daño hepatocelular significativo.

c. Fibrosis: cicatrización del tejido hepático causado por la inflamación persistente.

d. Cirrosis: cicatrización avanzada extensa con carácter irreversible, lo cual puede conducir a hipertensión portal, insuficiencia hepática y cáncer de hígado (Carcinoma hepatocelular).

Al mismo tiempo, existe un estrecho vínculo bidireccional entre el intestino y el hígado a través de la vena porta, conocido como el Eje Intestino-Hígado (Eje Entero-Hepático). La progresión de la Esteatosis simple a la esteatohepatitis es impulsada por la comunicación disfuncional entre el intestino y el hígado a través del intestino permeable.

El punto de partida es la Disbiosis,⁵ definida como un desequilibrio nocivo en la microbiota intestinal, lo cual es inducido principalmente por dietas ricas en azúcares y grasas, alimentos ultraprocesados, estrés, e inflamación crónica de bajo grado (ICBG). Esta alteración de la microbiota y la inflamación local que genera dañan la integridad de la barrera intestinal (daño a las uniones estrechas), lo que conduce a:

a. Fallo de la barrera intestinal (Leaky Gut): hay fugas en la barrera permitiendo que sustancias indeseadas entren en la circulación portal.

b. Translocación bacteriana y de endotoxinas:⁶ se permite el paso de componentes de la microbiota intestinal y sus toxinas directamente al hígado a través de la vena porta. La sustancia más relevante que transloca es el Lipopolisacárido (LPS), endotoxina que forma parte de la pared de las bacterias gram-negativas.

La llegada masiva del LPS al hígado activa de inmediato las células de Kupffer, las cuales liberan una andanada de mediadores inflamatorios (citoquinas) iniciando así la inflamación crónica de bajo grado, y se constituye en

la principal causa de la inflamación y la progresión de la esteatosis simple a la esteatohepatitis que caracteriza a la MASH. De esta manera, el intestino permeable actúa como la “puerta de entrada” para las toxinas que desencadenan la inflamación en un hígado que ya está cargado de grasa debido a los hábitos no saludables de alimentarse.

Adicionalmente, la inflamación crónica de bajo grado es una condición sistémica caracterizada por un aumento sutil pero persistente de citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo, sin síntomas de inflamación aguda. Está promovida principalmente por el exceso de tejido adiposo visceral, resistencia a la insulina y malos hábitos nutricionales. La inflamación crónica es crítica en dos aspectos de la enfermedad hepática:

a. Resistencia a la insulina: la grasa visceral es un órgano endocrino que libera citoquinas que interfieren directamente con la señalización de la insulina en el hígado y el músculo promoviendo la resistencia a la insulina que, a su vez, promueve la acumulación de grasa hepática.

b. Progresión a MASH y fibrosis: la inflamación promovida por los LPS y por las señales metabólicas (citoquinas del tejido adiposo) ataca las células hepáticas:

- MASH: la inflamación lesiona y mata los hepatocitos.

- Fibrosis: el daño persistente activa las células estrelladas del hígado, que comienzan a depositar tejido cicatricial, conduciendo a la fibrosis y, finalmente, a la cirrosis.

La ICBG, al ser sistémica, no se limita al hígado. Como consecuencia hay un riesgo aumentado de otras enfermedades asociadas al síndrome metabólico:

- Riesgo cardiovascular: la ICBG es un factor clave en el desarrollo de aterosclerosis, aumentando el riesgo de infarto y accidente cerebrovascular.

- Complicaciones de la diabetes: empeora el control glucémico y contribuye a las complicaciones microvasculares.

En resumen, el exceso de nutrientes induce resistencia a la insulina con incremento de la grasa hepática y visceral, lo cual en conjunto con las toxinas intestinales produce activación de la inflamación crónica. Esta ICBG es la conexión entre la disfunción metabólica y la cicatrización hepática irreversible, riesgo cardiovascular aumentado y complicaciones de la diabetes.

Referencias

1. Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., et al. (NAFLD Nomenclature consensus group). A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 78(6): 1966-1986. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8. PMID: 7382552.
3. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701. PMID: 15915461.

4. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x. PMID: 10484010.
5. Chae YR, Lee YR, Kim YS, Park HY. Diet-Induced Gut Dysbiosis and Leaky Gut Syndrome. *J Microbiol Biotechnol*. 2024;34(4):747-756. doi: 10.4014/jmb.2312.12031. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38321650; PMCID: PMC11091682.
6. Netto Candido TL, Bressan J, Alfenas RCG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp*. 2018;35(6):1432-1440. English. doi: 10.20960/nh.1792. PMID: 30525859.

Francisco Antonio Yeguez Marin 

Médico Especialista de Prevaler Centro Medico Docente
email: faym1234@gmail.com

Salus