



Aspectos clínicos relevantes que precisan investigación posterior en MAFLD

Dentro de las lagunas de conocimiento podemos encontrar varias, pero vamos a centrarnos en la microbiota.

La microbiota es la colonia de bacterias que tenemos en nuestro intestino. Pero en este eje intestino-hígado no solo es importante la cantidad de bacterias que hay, sino también los metabolitos que éstas producen. Además, tanto la barrera intestinal como la vascular, y la señalización de los ácidos biliares juegan un papel fundamental.

Todos tenemos microbiota en nuestro intestino y nuestro hígado tiene que trabajar y convivir con ella.

Los filos mayores son los firmicutes y bacteroidetes. Observando la proporción de estas bacterias en las personas, obtenemos una primera información sobre la microbiota de nuestros pacientes con MAFLD.

En general, los pacientes con NAFLD tienen un descenso de firmicutes con un incremento de proteobacterias. De esa manera se va desarrollando la modificación en la producción de metabolitos y en la permeabilidad intestinal.

En cuanto a los metabolitos:

- Dentro de los derivados de la fibra podemos resaltar el papel de los ácidos grasos de cadena corta, que juega un papel importante tanto a nivel cerebral como a nivel inmunológico y de adipocito, de forma que pueden regular la expresión génica y modificar la ingesta de energía y calorías.
- El triptófano también tiene un potente efecto modulador y participa directamente en la barrera intestinal.
- El alcohol produce el mismo daño cuando se toma de forma externa que cuando se produce interno. Hay personas que están colonizadas por bacterias productoras de alcohol y sufren la enfermedad como si bebieran alcohol sin



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

probarlo. De hecho, se llevó a cabo un estudio con niños americanos obesos con esteatohepatitis, en los que se pudo comprobar que efectivamente tenían mayor producción de alcohol endógeno.

- Aminoácidos, en este caso los aminoácidos ramificados, que pueden promover el desarrollo de esteatosis hepática.
- Ácidos biliares secundarios, sobre todo tras la acción de los agonistas FXR y TGR5, que bloquean la esteatosis hepática.
- Colina, que en situaciones de déficit puede producir MAFLD y en situaciones de exceso puede provocar complicaciones cardiovasculares.

Todo esto conlleva a una situación de inflamación sistémica de bajo grado, pero que, a fin de cuentas, es el común denominador de la diabetes, la obesidad y la enfermedad hepática metabólica grasa.

La microbiota puede inducir un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias, de proteínas de fase aguda y de moléculas de adhesión.

Todo esto se ve especialmente potenciado en situaciones de disbiosis, donde se produce incremento de la permeabilidad intestinal, se facilita la translocación bacteriana, de microorganismos y sus subproductos, incluyendo fragmentos de la pared como el LPS (lipopolisacárido), o incluso la translocación del ADN bacteriano, como por ejemplo los PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos).

Estos PAMPs ponen en marcha el inflamasona, tanto los TLRs como los NLRs, y generan una respuesta proinflamatoria por parte de las células innatas y las adaptativas.

La desorganización de la microbiota se ha asociado a la enfermedad hepática metabólica grasa, ya que tiene capacidad de regular el apetito, regular el consumo energético, e influir en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Regula la permeabilidad intestinal tanto a nivel mucoso como a nivel de la barrera epitelial y de la barrera vascular. Si se



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

altera esta barrera se produce endotoxemia, y a partir de ahí se activa la célula hepática estrellada y la fibrosis.

En un estudio recientemente publicado, el grupo del Dr. Di Lui (Cell Metab, 2019) demostró que al trasplantar la microbiota de ciertas personas portadoras de una cepa de *Klebsiella pneumoniae* capaz de producir altas concentraciones de alcohol a animales de experimentación, se producía esteatohepatitis. El efecto era muy similar al de una persona que consume alcohol en exceso.

Cuando estas personas hacían dieta y ejercicio físico y conseguían reducir el peso, se producía una clara caída en la producción intestinal de alcohol, de modo que podemos afirmar que existe una conexión entre la microbiota y la obesidad.

Por lo tanto, cuando diseñemos terapias podemos plantear la posibilidad de usar probióticos, prebióticos, antibióticos o incluso el trasplante fecal para el tratamiento de esta entidad.

La microbiota se modula por el ejercicio, que hasta ahora es la única acción capaz de modificar la producción de ácidos grasos de cadena corta y de activar las células t-reguladoras, puede aumentar la tasa bacteroidetes/firmicutes y por supuesto puede aumentar *Akkermansia muciniphila*, que es la misma bacteria que aumenta la metformina, que es tremendamente beneficiosa.

En cuanto a la dieta, lo que conocemos es el efecto deletéreo de la *high fat diet*, que va a generar un cambio siempre negativo.

Por otro lado, hasta el momento los probióticos no han mostrado efecto en ninguno de los ensayos clínico, es decir, no han demostrado una mejoría de la enfermedad hepática.

Por último, el trasplante fecal tampoco ha mostrado gran efecto ni sobre la enfermedad hepática ni sobre el metabolismo hidrocarbonado.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Por tanto, tenemos muy claro el impacto de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad, pero estamos muy lejos de contar con métodos capaces de modular la microbiota más allá de realizar una buena dieta y de promover el ejercicio físico.