



De NAFLD a MAFLD: su implicancia en el COVID-19

Autores: Wallace Virginia, Belloni Rodrigo

- Introducción a nuevos conceptos: De NAFLD a MAFLD

La enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD), antes llamada enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD), afecta alrededor de un cuarto de la población adulta en el mundo. La alta prevalencia de esta enfermedad ha ganado impulso rápidamente debido a los niveles de sedentarismo, escasa actividad física, consumo calórico excesivo y dietas no saludables. La definición de NAFLD se basaba en la presencia de esteatosis en >5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo actual o reciente de alcohol, u otras enfermedades hepáticas. En cambio, MAFLD ha sido propuesto como un término más apropiado para describir la enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica; y representa la manifestación hepática de una enfermedad multisistémica, con heterogeneidad de causas subyacentes, presentación, curso y resultados. Desde este punto de vista, se han consensuado criterios diagnósticos, independientemente del consumo de alcohol del paciente u otras enfermedades hepáticas concomitantes.

Los criterios diagnósticos propuestos para MAFLD están basados en la histología (obtenida por biopsia hepática), biomarcadores séricos y/o imágenes que evidencien acumulación de grasa en el hígado, asociado a uno de los siguientes tres criterios: Sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de otros dos factores de riesgo metabólicos (1).

En presencia de al menos 2 anomalías metabólicas:

- Circunferencia abdominal $\geq 102/88$ cm en hombres y mujeres caucásicos (o $\geq 90/80$) en hombres y mujeres asiáticos).
- Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento con drogas antihipertensivas.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl (≥ 1.70 mmol/L) para hombres y/o tratamiento con drogas específicas.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (< 1.0 mmol/L) para hombres y < 50 mg/dl (< 1.3 mmol/L) para mujeres o tratamientos con drogas específicas.
- Prediabetes (Ej. Glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (5.6 a 6.9 mmol/L), o 2 horas post carga de glucosa de 140 a 199 mg/dl (7.8 a 11 mmol/L) o HbA1c 5.7 % a 6.4% (39 a 47 mmol/mol)
- Score HOMA ≥ 2.5
- PCR de alta sensibilidad > 2 mg/dl

En varios estudios, se observó que los pacientes que cumplían criterios para MAFLD eran significativamente más añosos, tenían un IMC mayor, altas proporciones de metabopatías (diabetes, hipertensión arterial) y altos niveles de lípidos, enzimas hepáticas e índices HOMA (1).

COVID-19 y MAFLD

En múltiples estudios se ha analizado la relación entre MAFLD y COVID severo. En un estudio retrospectivo, realizado en China, los resultados mostraron que MAFLD está asociado a un riesgo de 4 a 6 veces mayor de enfermedad severa, mayor empeoramiento de la función hepática, un incremento del período de diseminación viral comparado con pacientes sin MAFLD. Los pacientes jóvenes con una edad menor a 60 años también mostraron un incremento en la severidad de la enfermedad.

En otro estudio publicado por Zhang et al(8), con 66 pacientes (45 pacientes obesos y 21 pacientes no obesos) con COVID-19 y MAFLD, mostró que del 28% que presento cuadro severo de COVID 19 y de estos los pacientes obesos con MAFLD tenían un aumento significativamente mayor de AST y ALT comparado con los no obesos con MAFLD. La presencia de MAFLD fue asociada con un riesgo 6 veces mayor de COVID-19 severo independientemente de otros factores de riesgo, tales como hipertensión arterial, diabetes y dislipemia.(2))

Targher y colaboradores compararon pacientes con Covid-19 y MAFLD con distintos grados de fibrosis, según el score FIB-4. Como conclusión, los pacientes con un FIB-4 >1.3 (fibrosis intermedia y avanzada) presentaron enfermedad por COVID-19 más severa.

Gao F y colaboradores, demostró en un estudio en el que participaron 65 pacientes con MAFLD sin diabetes, que la presencia de MAFLD fue asociado a un riesgo 4 veces mayor de presentar COVID-19 severo. Este riesgo aumenta con el incremento del número de factores de riesgo metabólicos (3). Esta asociación persistía luego de ajustar por edad, sexo y condiciones comórbidas.

Mecanismos de la lesión hepática en COVID-19 y MAFLD

Se han postulado diferentes mecanismos de la lesión hepática.

- Acción citotóxica directa debido a la replicación viral activa en las células hepáticas y colangiocitos
El SARS -CoV-2 se une a las células a través del receptor de membrana ACE-2. Sin embargo la mayoría de los pacientes muestran niveles normales de ALT, lo que va en contra de esta hipótesis.
- La teoría de la tormenta de citoquinas
El daño inmuno-mediado debido a la respuesta inflamatoria severa seguido de la infección por COVID-19 con marcadores tales como PCR, ferritina sérica, LDH, IL-6, IL-2 están significativamente elevados. Esta

forma de daño es la razón más probable, como ocurre con el virus de la influenza, que afecta al hígado por esta misma vía.

- El daño isquémico
La mayoría de los pacientes enfermos severos se encuentran con soporte ventilatorio mecánico e inotrópicos. Sin embargo, a AST y ALT se encuentra aumentadas 1-2 veces por encima del límite superior normal lo que va en contra de la hipótesis del daño isquémico.
- Daño hepático inducido por drogas (DILI)
La mayoría de los pacientes se encuentran en tratamiento con drogas hepatotóxicas tales como ritonavir, lopinavir, remdesivir, cloroquina, ticlizumab.

En un estudio reciente de Biquard L y col. concluyeron que MAFLD no se encuentra asociado con un incremento en la expresión de genes que codifican para proteínas receptoras necesarias para que la infección por SARS-CoV-2 y la expresión de ARN mensajero, tales como ACE-2, TMPRSS2, entre otros, en las biopsias hepáticas humanas.

Por otra parte, MAFLD y la obesidad han sido asociadas con un incremento en la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α por las células de Kupffer y adipocitos. El tejido adiposo resistente a la insulina y el flujo de ácidos grasos libres al hígado activa a los macrófagos en MAFLD independientemente de la obesidad y la diabetes. La estimulación de los macrófagos podría tener dos tipos de respuesta y clasificarse como M1 y M2. La respuesta M1 inicia el proceso inflamatorio en contraste como los macrófagos M2 que tienen funciones anti-inflamatorias y reparativas con alta expresión de diferentes quimoquinas y esto tiene una acción opuesta a la respuesta M1. Del balance de estas dos respuestas depende el estatus clínico del paciente. Por este motivo, se ha postulado que la disregulación de la respuesta inmune innata en paciente con MAFLD contribuye en su patogénesis. Probablemente la balanza se inclina hacia una respuesta M1 por sobre la M2, llevando a una progresión del COVID-19. Los pacientes como MAFLD con fibrosis significativa/avanzada podrían exacerbar la tormenta de citoquinas inducida por el virus, posiblemente a través del aumento hepático de múltiples citoquinas proinflamatorias (7). En biopsias hepáticas post-mortem de 48 pacientes fallecidos por enfermedad pulmonar severa COVID-19, SARS-CoV2 fue detectado por hibridación in situ en el 68% de las muestras. La evaluación histológica reveló anomalías vasculares caracterizadas por microtrombosis en venas portales y sinusoidales (100%), esteatosis micro y macrovesicular (50%), inflamación portal leve (66%) y fibrosis portal (60%). Un análisis sobre la cohorte evidenció factores de riesgo metabólicos tales como hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, que podrían asociarse a MAFLD subyacente. Por el contrario, la ausencia de evidencia histológica de daño biliar es llamativo dado el grado de expresión del receptor de entrada viral de los colangiocitos. La variación en los perfiles de expresión de ACE2 en diferentes modelos in vitro vs. in vivo, es una evidencia directa insuficiente del hepatotropismo específicos de SARS-CoV-2.(4)

- Hepatograma en COVID-19

A pesar de desconocer la influencia precisa del COVID-19 sobre el hígado, las anomalías del hepatograma son comunes en estos pacientes, ocurriendo en aproximadamente 15-65% de los pacientes. La amplitud del rango podría explicarse debido a las diferencias en el límite superior normal utilizado en los reportes, variando los valores de laboratorio y las diferencias geográficas en la prevalencia y tipo de enfermedad hepática subyacente.

Las anomalías del hepatograma generalmente son leves (Transaminasas elevadas por 1-2 veces el límite superior normal). La hipoalbuminemia, un marcador inespecífico de la severidad de la enfermedad, se ha reportado asociado a COVID severo, pero no a daño hepático grave. En un estudio realizado por Cai Q et al., la GGT puede encontrarse elevada más de 3 veces el límite superior normal en el 41% de los pacientes, pero sin aumento de FAL.

La elevación de la bilirrubina y la disfunción en la síntesis hepática son raras en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2. Cabe destacar que las anomalías del hepatograma son reportadas con similar frecuencia a pesar de la presencia de enfermedades hepáticas preexistentes.

- Cirrosis y COVID 19

Los pacientes con cirrosis presentan un incremento a la susceptibilidad a las infecciones y, en adición, una respuesta inflamatoria aberrante durante la infección. También denominado disfunción inmune asociada a cirrosis (CAID). La CAID incluye la reducción de los componentes del sistema del complemento, la activación de macrófagos, deterioro de la función de linfocitos y neutrófilos, aumento de los receptores Toll-like y disbiosis intestinal.

Los pacientes con COVID-19 y cirrosis han mostrado un aumento de la morbilidad y mortalidad asociada al puntaje del score de Child-Pugh (CP)(2). En un estudio que evaluó pacientes con COVID-19 en los tres estadios de CP A, B y C, observó un incremento escalonado en la frecuencia de la admisión a Cuidados Intensivos, requerimiento de Hemodiálisis, ventilación invasiva y muerte por estadio CP, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Mortalidad seguida de la infección por SARS-CoV-2 de acuerdo al estadio de la cirrosis y nivel de soporte médico

Mortalidad	Hospitalización	Admisión Cuidados Intensivos	Asistencia ventilatoria mecánica
Enfermedad hepática crónica sin cirrosis	8%	20%	21%
CP A	22%	40%	52%
CP B	39%	62%	74%
CP C	54%	79%	90%

Adaptado de Marjot T et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. Nature. 2021;18:p348-364.

A pesar de que la mortalidad aguda asociada a COVID-19 en pacientes con cirrosis es alta, en aquellos quienes sobreviven al insulto inicial, las tasas de muerte y readmisión a los 90 días son comparables con aquellos con cirrosis sin Covid-19. Por lo tanto, luego de el periodo agudo de la infección, el SARS-Cov-2 no parece ser un precipitante para la progresión de la enfermedad hepática (6).

- Manejo específico de los pacientes con COVID-19 y enfermedad hepática subyacente

Es fundamental el reconocimiento temprano de los pacientes con cirrosis, que son particularmente vulnerable a las complicaciones por COVID-19. Se debe estimular el testeo temprano para SARS-CoV-2 y considerar la admisión temprana para los pacientes que resulten positivos(2).

La descompensación hepática aguda es común, ocurriendo en el 47% de este grupo de pacientes, y típicamente se manifiesta con empeoramiento de la ascitis y encefalopatía. De hecho, la descompensación hepática podría ser la primera y único indicio de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cirrosis, ya que el 24% no presenta síntomas pulmonares.

Un dato importante a tener en cuenta, es que los paciente con hepatitis autoinmune con tratamiento inmunosupresor no presentan una mayor mortalidad de la población general, por lo que la inmunosupresión no debe reducirse ni suspenderse durante el curso de COVID-19 (5).

Notablemente, la mayoría de las muertes en pacientes con cirrosis y COVID-19 son por falla respiratoria, aunque los mecanismos precisos aún no son claros. Sin embargo, es posible que la enfermedad pulmonar venooclusiva sea el marcador del COVID-19 crítico, contribuido al estado de hipercoagulabilidad asociado a la cirrosis. Se necesitan más estudios para determinar la necesidad de realizar profilaxis para los eventos tromboembólicos en estos pacientes.

En cuanto a los tratamiento antivirales en estudio, aun falta información sobre la seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis.

- Desafíos y consideraciones en la vacunación SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad hepática crónica

En los estudios de las vacunas actualmente disponibles, solo el 0.5% de los pacientes enrolados presentaban enfermedad hepática, por lo que la información es limitada. Es posible que los pacientes con cirrosis podrían tener una pobre respuesta a la vacunación, aunque aún faltan datos que lo confirmen (9).

La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ha consensuado que los pacientes con enfermedad hepática deben ser vacunados contra el COVID-19 (publicado en Febrero 2021). Es importante remarcar, que debería monitorearse la infección post-vacunación en pacientes con enfermedad hepática subyacente (9). Para este cometido, existe una plataforma de registro internación, COVID-Hep (de la EASL) y SECURE-Liver (AASLD)(9).

Conclusión

MAFLD es un problema común en todo el mundo, y afecta a un tercio de la población mundial. Estudios limitados han confirmado que MAFLD se encuentra asociado con un riesgo 4 a 6 veces mayor de enfermedad severa, mayor daño hepático y diseminación viral prolongada que en pacientes sin MAFLD. Esto se explica fundamentalmente por la polarización de la respuesta M1 de los macrófagos que promueven la inflamación sobre la respuesta antiinflamatoria M2.

Además de la relación observada entre MAFLD y COVID severo, es importante remarcar que esta enfermedad produce descompensación en los pacientes con cirrosis y que la mortalidad asociada a la misma esta en estrecha relación con el score de Child Pugh. Por este motivo, es indispensable identificar rápidamente estos pacientes, para iniciar un tratamiento temprano y un seguimiento intensivo.

Para finalizar, la AASLD ha consensuado que una de las medidas principales de prevención es indicar en forma oportuna la vacunación en pacientes cirróticos, aún ante la falta de estudios en estos pacientes.

Debemos recordar activamente contribuir en el registro de efectividad y eventos adversos de la vacuna, utilizando la plataforma creada para este fin, ya citada previamente, y de esta manera ayudar a nuestros pacientes a superar la pandemia COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eslam M et al. A new definition form metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73:p.202-209.
2. Marjot T et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature.* 2021;18:p348-364.
3. Gao F et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care.* 2020; 43:p.72-74
Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020; 73(3):p.566-574.
4. Metaweia MI et al. COVID-19 and liver: An A-Z literature review. *Digestive and Liver Disease.* 2021; 53:p.146-152.
5. Gao F et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2021; 36:p.204-207.
6. Ji D et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):p.451-453.
7. Mahamid M et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity indepently of metabolic syndrome: a retrospective case-control study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2020; 10: p1097.
8. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):p.428-430.
9. AASLD Expert panel consensus statement: vaccines to prevent COVID-19 infection in patients with liver disease. AASLD Febrero 2, 2021. Disponible en <http://www.aasld.org>

Autores Revisión: De NAFLD a MAFLD: su implicancia en el COVID-19



Dra. Virginia Wallace
Especialista en Gastroenterología
Ex residente del HIGA San Martín de La Plata



Dr. Rodrigo Belloni
Médico especialista jerarquizado en gastroenterología.
Médico especialista en hepatología.
Médico de planta área de hepatología HIGA San Martín de La Plata.
Médico de planta y coordinador Servicio de Gastroenterología Hospital Español de La Plata.

Contacto: Dra. Virginia Wallace
virginia_wallace@hotmail.com

Esta revisión es en agradecimiento a la beca otorgada por FAGE para el evento Master

Class de Hepatología de la Sociedad de Gastroenterología de Perú.

Mayo, 2021.