

# El estrés psicosocial en la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD): sobreposición desfavorable

Larissa Aleman F.<sup>(1,2)</sup>, María Soledad Dufeu G.<sup>(2,3)</sup>, Catalina Fuenzalida R.<sup>(2,3)</sup>, Nicolás Ortiz-López<sup>(1,2)</sup>, Araceli Pinto L.<sup>(2)</sup>, Daniela Simian M.<sup>(5)</sup>, Gonzalo Cárdenas L.<sup>(4)</sup>, Cristián Garrido I.<sup>(4)</sup>, Máximo Cattaneo B.<sup>(5)</sup>, Álvaro Urzúa M.<sup>(5)</sup>, Dannette Guíñez F.<sup>(5)</sup>, Juan Pablo Roblero C.<sup>(5)</sup>, Jaime Poniachik T.<sup>(5)</sup>, Caroll J. Beltrán M.<sup>(2,5)</sup>

<sup>(1)</sup>*Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

<sup>(2)</sup>*Laboratorio de Inmunogastroenterología, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH*

<sup>(3)</sup>*Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

<sup>(4)</sup>*Departamento de Radiología, HCUCH*

<sup>(5)</sup>*Departamento de Medicina Interna, Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH*

## SUMMARY

The metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)<sup>(1)</sup> is considered the leading cause of liver disease worldwide. It is a complex pathology, which includes a spectrum of diseases ranging from steatosis to advanced forms of liver damage, such as cirrhosis. Its prevalence has increased in recent years, becoming a relevant public health problem. It is characterized by fat accumulation in hepatocytes, which induces lipotoxicity, oxidative stress, inflammation, and consequently, liver damage. The mechanisms involved in MASLD progression are not fully understood. Also, the factors that determine the heterogeneous susceptibility towards liver fibrosis among patients, remain unresolved. In recent years, chronic stress has been described as a relevant risk factor in the progression of MASLD. The presence of stress is associated with alterations in the gut-liver-brain axis, which promotes systemic low-grade inflammation that reinforces the liver damage progression. This review aims to discuss the evidence about the role of psychosocial stress in MASLD and its association with the pathogenic mechanisms involved in liver damage.

**Fecha recepción: 24 julio 2023 | Fecha aceptación: 24 noviembre 2023**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), cuya nomenclatura actualmente cambió al término “esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica” (MASLD del inglés *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*)<sup>(1)</sup>, es una de las causas principales de enfermedad hepática crónica en el mundo. Posee una prevalencia global del 32,4%, la que ha presentado un crecimiento acelerado en los últimos años<sup>(2)</sup>, convirtiéndose en un problema relevante de salud pública con una prevalencia prevista para el 2040 del 55,7%<sup>(3)</sup>.

El diagnóstico del MASLD se realiza mediante análisis histológicos realizados en biopsias hepáticas que la identifican por la presencia de infiltración de grasa en más del 5% del tejido hepático. La histopatología evidencia además características de inflamación, balonamiento y fibrosis. Estos hallazgos y otras alteraciones de la estructura hepática son observadas, mediante exámenes complementarios de imágenes, tales como la ecografía y la elastografía, ya sea basada en ultrasonido o como resonancia magnética<sup>(4,5)</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la patogenia de esta enfermedad no han sido dilucidados completamente. En la actualidad se reconoce una hipótesis multifactorial, en la que la resistencia a la insulina (IR) sería uno de los principales gatillantes. Contribuyen a su desarrollo la predisposición genética, la dieta, el sedentarismo y la disbiosis intestinal, factores que en conjunto promueven un estado elevado de estrés oxidativo y una aumentada activación de la respuesta inmune a nivel hepático y sistémico<sup>(6)</sup>.

La evolución clínica del MASLD se caracteriza por ser heterogénea y variable entre los pacientes, observándose una progresión acelerada de la enfermedad en algunos casos. Las causas que expliquen

esta variabilidad aún no se comprenden completamente; sin embargo, se han descrito algunos factores de riesgo que promueven el avance del daño hepático; entre ellos, el estrés psicosocial.

Actualmente, no existen terapias farmacológicas específicas para esta patología y el enfoque terapéutico se ha basado en la implementación de cambios en el estilo de vida dirigidos a modular las alteraciones metabólicas asociadas a esta enfermedad, con resultados variables. Esto ha impulsado a considerar otros factores que participan en su evolución, tales como el estado de salud mental de los pacientes.

El propósito de esta revisión es exponer la evidencia y discutir los conocimientos del papel del estrés psicosocial en la patogenia del MASLD.

### EL ESTRÉS PSICOSOCIAL EN MASLD

El estrés se define como la respuesta de defensa de un individuo frente a una amenaza. Si bien un estresor agudo es útil para la activación de mecanismos adaptativos a nuestro entorno (respuesta *fight or flight*), el estrés crónico está asociado a un daño orgánico progresivo<sup>(7)</sup>.

La respuesta al estrés es variable entre individuos y depende del tipo, duración e intensidad del estresor, así como la hora del día y características intrínsecas, tales como edad, sexo, rasgos de personalidad y la capacidad de afrontamiento<sup>(7)</sup>. El estrés afecta la función neuroinmunoendocrina, alterando niveles hormonales y la respuesta inmune, interrumpiendo los mecanismos de resolución inflamatoria<sup>(8)</sup>. Un estado de inflamación sistémica de bajo grado es observado a consecuencia del estrés, el que contribuye al desarrollo de enfermedades crónicas, entre ellas, el MASLD<sup>(9,10)</sup>. El estrés crónico se asocia con la aparición de síntomas de ansiedad y depresión, una calidad de vida disminuida y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas<sup>(8)</sup>. Al respecto,

los síntomas ansiosos y depresivos influyen en el desarrollo y progresión del MASLD<sup>(11)</sup>. Se ha reportado que alrededor de un 30% de los pacientes con MASLD presentan trastorno depresivo<sup>(12)</sup>, cifra ampliamente superior a los 3,8% a 5,7 % de prevalencia reportada en la población general<sup>(13)</sup>. A su vez, se ha descrito que la depresión aumenta el riesgo de desarrollar MASLD<sup>(14)</sup>. En la Tabla 1 se describen algunas evidencias de estudios de la asociación de depresión y ansiedad en pacientes con MASLD. Se destaca en ellos una menor respuesta a tratamiento, un mayor grado de progresión y severidad histológica del MASLD para aquellos que padecen de trastorno depresivo<sup>(15)</sup>. En esta línea, cabe señalar que se ha observado una asociación independiente entre la fibrosis hepática y el aumento de los síntomas de ansiedad y depresión en estos pacientes, sumado a estrategias de afrontamiento deficiente, bajo apoyo social y calidad de vida disminuida<sup>(16)</sup>. Es así como Kang y cols en un estudio que incluyó una cohorte de 171.321 adultos aparentemente sanos sometidos a exámenes rutinarios de control de salud, reportó una asociación positiva entre niveles elevados de estrés percibido y la prevalencia del MASLD, resultados que se obtuvieron luego del ajuste con múltiples factores confundentes, entre ellos la edad, el sexo, obesidad y otras comorbilidades<sup>(17)</sup>. Estos hallazgos sugieren que la presencia de estrés crónico es un factor de riesgo en el desarrollo y avance del MASLD con diagnóstico subclínico.

De manera similar, en modelos animales se ha evidenciado que el estrés, tanto agudo, como crónico, induce daño hepático en condiciones basales. Es así como Tseilikman y cols observaron un aumento en los niveles séricos de alanina transferasa (ALT), enzima hepática considerada como marcador de daño hepatocelular, y un aumento de la inflamación en muestras de hígado de ratas sometidas a estrés agudo por inmovilización a lo largo de 3 días<sup>(18)</sup>. Del mismo modo, en un modelo de

estrés crónico por restricción de movimiento en ratas se observó injuria hepática, aumento del estrés oxidativo y apoptosis de los hepatocitos<sup>(18,19)</sup>. En línea con esta evidencia, Liu y cols. observaron que ratas sometidas a estrés crónico inducido por la combinación de una descarga eléctrica en las patas e inmovilización tuvieron un mayor grado de esteatosis en comparación a las ratas no estresadas<sup>(20)</sup>. Estas evidencias sugieren que el estrés promueve la esteatosis, la inflamación hepática y el daño hepatocelular en condiciones basales.

### **ROL DEL ESTRÉS EN EDAD TEMPRANA Y MASLD**

En los últimos años ha ganado especial relevancia el papel del estrés en edad temprana (ELS del inglés *early life stress*;) en la salud física y mental de los individuos.

En modelos de ELS animales, así como en humanos que han sufrido episodios de ELS, tales como el abuso físico, emocional o sexual, así como la pérdida del cuidado y el abandono materno (entre otros), se ha observado que estos eventos inducen cambios epigenéticos responsables de las alteraciones en el desarrollo de diversas funciones biológicas<sup>(21,22)</sup>. Es así como cambios epigenéticos en el promotor del gen *cd36*, asociados a un aumento de la expresión de su proteína CD36, un receptor *scavenger* que desempeña un papel crucial en el metabolismo de lípidos e inflamación y que está presente en hepatocitos<sup>(23)</sup>, fue observado en el modelo de separación materna neonatal (NMS, modelo de ELS). Interesantemente, estos ratones NMS en estadio adulto tuvieron una mayor predisposición a desarrollar MASLD en condiciones basales y frente a una dieta alta en grasas<sup>(24)</sup>.

A su vez, los hallazgos de estudios de riesgo de MASLD en humanos que reportan exposición a evento de ELS realizado, tanto a gran escala como

**Tabla 1. Estudios clínicos de la asociación entre trastornos ansiosos y depresivos, y MASLD (EHGNA)**

<b>Autor, año</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>Participantes</b>	<b>Alteración psicológica</b>	<b>Resultados</b>
Choi <i>et al</i> , 2021 <sup>(51)</sup>	Estudio transversal	N=25333, prevalencia de EHGNA 30.9% (diagnosticado mediante US)	Ansiedad según el State-Trait Anxiety Inventory Depresión según el Beck Depression Inventory	Asociación entre depresión y EHGNA. El grado de esteatosis se asocia al estado de ansiedad del paciente.
Elwing <i>et al</i> , 2006 <sup>(52)</sup>	Estudio de caso-control	N=36 pacientes con EHNA y 36 controles	TDM y TAG según los criterios del DSM-IV	Los pacientes con EHGNA tuvieron tasas mayores TDM y TAG, asociados a una mayor severidad histológica.
Jung <i>et al</i> , 2019 <sup>(53)</sup>	Estudio transversal	N= 112797 EHGNA, según US, FLI y FIB 4	Depresión, definida según Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) ≥ 16	Asociación entre síntomas depresivos y la presencia y severidad de la EHGNA, luego de ajuste por variables (edad, sexo y la resistencia a la insulina)
Kim <i>et al</i> , 2019 (54)	Estudio transversal	N=10484 EHGNA, según US, HSI y FLI	Depresión, según el Patients Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	Asociación entre depresión y EHGNA de forma independiente
Labenz <i>et al</i> , 2020 <sup>(28)</sup>	Estudio caso-control, retrospectivo	N=19871 EHGNA N=19871 Controles	Depresión y ansiedad, según base de datos	Asociación entre EHGNA y el desarrollo de depresión o ansiedad, independientemente de las comorbilidades
Tomeno <i>et al</i> , 2015 <sup>(15)</sup>	Estudio experimental Intervención en los estilos de vida de 48 semanas	N=258 pacientes EHGNA diagnosticados con biopsia (32 TDM y 226 sin TDM)	TDM según criterios de DSM-IV	Pacientes con TDM peor respuesta en términos de baja de peso y disminución de las transaminasas
Weinstein <i>et al</i> , 2011 <sup>(55)</sup>	Estudio transversal	N=878 Pacientes con DHC, por EHGNA, VHC o VHB. EHGNA diagnosticado por biopsia	Depresión confirmada por historia autoreportada	Mayor prevalencia de depresión en pacientes con EHGNA en comparación con pacientes con VHC y VHB
Xiao <i>et al</i> , 2021 <sup>(56)</sup>	Revisión sistemática y metaanálisis	N=2041752; 10 estudios	Depresión	Mayor prevalencia de depresión en pacientes con EHGNA
Youseef <i>et al</i> , 2013 <sup>(57)</sup>	Estudio transversal	N=567 EHGNA diagnosticado por biopsia	Depresión y ansiedad, según HADS	Asociación entre severidad histológica y depresión en pacientes con EHGNA

EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HSI: Hepatic Steatosis Index; FLI: Fatty Liver Index; FIB-4: Fibrosis-4 Score; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDM: trastorno depresivo mayor; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; US: ultrasonografía; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV.

en metaanálisis, evidenciaron un riesgo de hasta 2.74 veces mayor de desarrollo de enfermedad hepática<sup>(25,26)</sup>.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta a estrés están relacionados con la activación sistémica de circuitos neuroendocrinoinmunes, que resultan de la activación, tanto del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), como el sistema nervioso autónomo (SNA). La activación de estos mecanismos afecta el metabolismo hepático de la glucosa y de los lípidos, contribuyendo al desarrollo del MASLD<sup>(9,27)</sup>.

### Desregulación del eje HHS en MASLD

Durante el estrés agudo, la activación del eje HHS es inducida por la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH del inglés *corticotropin released hormone*) por el hipotálamo. Una vez secretada, CRH se une a su receptor localizado en la hipófisis, estimulando la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH del inglés *adrenocorticotropic hormone*) hacia el torrente sanguíneo. La ACTH liberada estimula la producción de glucocorticoides por la glándula suprarrenal, aumentando los niveles de cortisol sistémico, el que se une a los receptores de glucocorticoides (GCR del inglés *glucocorticoid receptors*) presentes en diversos tejidos, entre ellos el hígado. Tras su activación, los GCR unidos a los glucocorticoides modulan la expresión de genes relacionados con el metabolismo, favoreciendo la gluconeogénesis hepática. A consecuencia de ello, se incrementan los niveles de glucosa en sangre. Además, los GCR promueven la lipólisis con el consecuente aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, provocando el almacenamiento de grasa a nivel hepático<sup>(27-29)</sup>.

Si bien la respuesta a estrés agudo induce la activación de los mecanismos adaptativos conducentes a la homeostasis, durante el estrés crónico ocurre un desequilibrio en la regulación del eje HHS, asociado a fallas en los mecanismos de retroalimentación negativa y a una resistencia a los GCR, lo que promueve el desarrollo de patologías crónicas, entre ellas MASLD<sup>(30)</sup>. Además, cambios anatómicos a nivel del sistema nervioso central, específicamente a nivel de la corteza prefrontal, núcleos basales y el sistema límbico, son promovidos por la desregulada activación del eje HHS, mecanismos asociados a disfunciones cognitivas, emocionales y conductuales que comúnmente se asocian con trastornos psiquiátricos en estas enfermedades<sup>(10)</sup>.

### Activación del SNA en MASLD

El sistema nervioso autónomo (SNA) controla la mayoría de los procesos fisiológicos involuntarios del organismo y entre ellos, la regulación de la función hepática. El SNA se divide en dos subdivisiones principales: el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP)<sup>(31)</sup>. La activación del SNS provoca la liberación de catecolaminas a nivel de las terminales nerviosas postganglionares y de la médula suprarrenal, estimulando la lipólisis y la producción de ácidos grasos libres (AGL). La lipólisis, la IR, como consecuencia de la acumulación de ácidos grasos libres a nivel hepático promovidas por la estimulación del SNS, contribuyen al desarrollo del MASLD<sup>(32)</sup>.

Se ha descrito que la activación de receptores adrenérgicos alfa 1 y 2 en hepatocitos contribuye a la progresión del MASLD a través de la inducción de estrés oxidativo en el hígado<sup>(19)</sup>. En esta línea, Hurr y cols. demostraron un aumento significativo de la actividad del SNS en ratones sometidos a una alimentación con una dieta alta en grasas, cuya esteatosis fue reducida significativamente con la simpatectomía<sup>(33)</sup>. Por otro lado, en este mismo

modelo se observó que la estimulación parasimpática logró reducir la acumulación de grasa y la inflamación hepática<sup>(34)</sup>. En este ámbito, la disfunción autonómica, caracterizada por una mayor actividad simpática en relación a la parasimpática, ha sido descrita como un factor de riesgo de desarrollo del MASLD. En una cohorte de seguimiento por 5,7 años realizada en 33.899 pacientes sanos, se demostró que la variabilidad del ritmo cardiaco basada en la disminución de la actividad parasimpática y el aumento de la actividad simpática fue asociada a un mayor riesgo de desarrollar MASLD<sup>(35)</sup>.

En conjunto, estas evidencias sugieren que la desregulación del SNA asociada a una elevada actividad simpática corresponde a uno de los mecanismos promotores de la progresión del MASLD. Mayores estudios conducentes a evaluar el impacto del estrés psicológico en la desregulación autonómica que promueve el daño hepático son necesarios para el diseño de futuras estrategias terapéuticas.

### **INFLAMACIÓN ASOCIADA A ESTRÉS CRÓNICO EN MASLD**

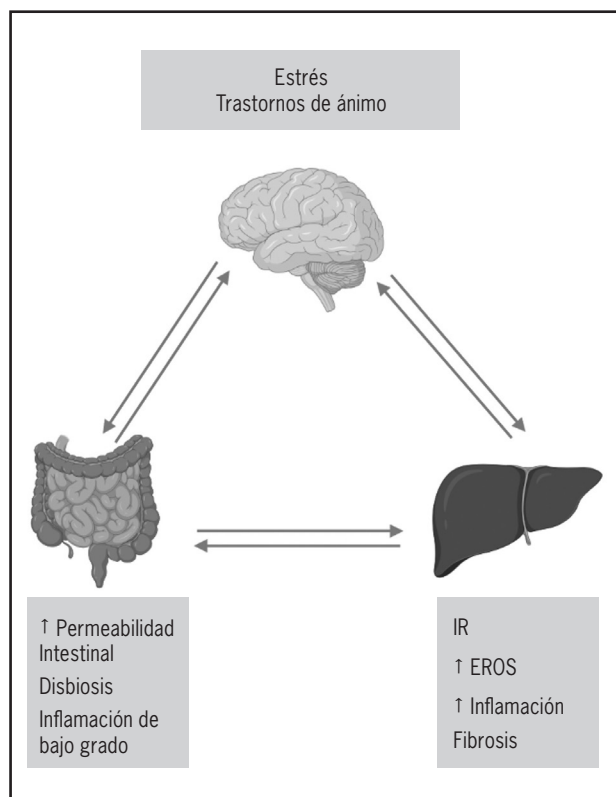
La respuesta orgánica del estrés está asociada a un desequilibrio de la respuesta inmune. Los mecanismos de injuria y el desarrollo de fibrosis en el hígado son promovidos por la inflamación hepática inducida por el estrés<sup>(36)</sup>. La liberación de mediadores inflamatorios y la activación de células inmunes promueven la diferenciación de células residentes en el hígado (fibroblastos portales, células estrelladas, células progenitoras mesenquimales) hacia fenotipos profibróticos responsables de un mayor daño hepático<sup>(37,38)</sup>. Podría contribuir a este mecanismo la hipoxia-reperfusión hepática inducida por estrés psicosocial. Es así como Chida y cols. en un modelo de ratones estresados a través del paradigma de la caja, en la que se somete a un ratón a una descarga eléctrica mientras otro ratón en la misma caja experimenta estrés secun-

dario debido a la respuesta del ratón sometido al estímulo, observaron que una reducción del flujo sanguíneo hepático se producía por la estimulación central de CRH<sup>(39)</sup>. Considerando que los procesos de estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico y necrosis de los hepatocitos son producidos a consecuencia de la reducción del flujo hepático y la hipoxia tisular<sup>(34)</sup>, la inducción y promoción de estos mecanismos por la presencia de estrés psicosocial contribuye a un mayor riesgo de daño hepático. A su vez, la reperfusión del tejido activa las células de Kupffer y el endotelio sinusal, provocando la liberación de mediadores inflamatorios que favorecen el reclutamiento de células inmunes, tales como linfocitos T y neutrófilos, y contribuyendo a la degradación tisular mediada por la secreción de proteasas y enzimas citotóxicas<sup>(33)</sup>.

Se suma a este proceso la secreción de glucocorticoides y catecolaminas inducidas durante el estrés crónico que podrían promover un estado proinflamatorio. En esta línea, se ha descrito que los glucocorticoides a nivel hepático inducen la proinflamación. Es así como, Kwon y cols. observaron que el daño hepático inducido por hepatotóxicas (tales como concavalina A, tetracloruro de carbono y  $\alpha$ -galactosilceramida) en ratones fue exacerbado por la administración intraperitoneal de prednisolona, cuya acción fue asociada a una disminución de las funciones regenerativas hepáticas y fagocíticas mediadas por macrófagos y neutrófilos, pese a reducir el reclutamiento y la activación de linfocitos T y células asesinas naturales (*natural killer cells*)<sup>(40)</sup>. En esta línea, una disminución en la expresión del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), descrito como regulador transcripcional de genes antioxidantes y reguladores del metabolismo, y un aumento en los niveles de glucocorticoides fueron observados por Chen y cols. en un modelo animal de estrés inducido por restricción de movimiento<sup>(41)</sup>. Estos resultados concuerdan con las

deficiencias de Nrf2 observadas en el modelo animal de MASLD inducido por dieta alta en grasas, cuya progresión del daño hepático fue asociado al efecto inhibitorio de Nrf2 en la activación del inflammasoma<sup>(42)</sup>. Estos hallazgos resaltan la compleja interacción entre el estrés y la inflamación en la patogenia del MASLD.

Los procesos inflamatorios hepáticos activados a consecuencia del estrés psicosocial son reforzados por la presencia de una disfunción del eje cerebro-intestino-hígado (Figura 1). El cerebro puede modular la función intestinal y la composición de la microbiota a través del SNA y el eje HHS. En respuesta al estrés se ha observado alteraciones de la función de barrera intestinal y composición de la microbiota, mecanismos patogénicos asociados



**Figura 1.** Efecto del estrés en las interacciones del eje cerebro-intestino-hígado asociadas al desarrollo y progresión de MASLD. IR: insulinoresistencia ERO: especies reactivas de oxígeno

con el desarrollo de MASLD<sup>(37)</sup>. En esta línea, los resultados preliminares obtenidos por nuestro grupo de investigación han evidenciado un cambio en la composición de taxas bacterianas en pacientes con MASLD, principalmente asociados a la gravedad de esta enfermedad<sup>(43)</sup>.

Además, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) ha sido correlacionado con MASLD, debido a que contribuye al aumento de la permeabilidad intestinal y la inflamación sistémica, promoviendo el desarrollo de trastornos metabólicos. Por otra parte, parte de las bacterias, como *Escherichia coli*, produce alcohol y acetaldehído, contribuyendo al daño hepático en MASLD<sup>(44,45)</sup> y desarrollo del MASLD<sup>(44)</sup>. Estos hallazgos indican que las alteraciones de la microbiota intestinal junto a la pérdida de la integridad de la barrera intestinal contribuyen a la disfunción metabólica, la inflamación y la patogénesis del MASLD, siendo estos parte de la alterada comunicación intestino-hígado-cerebro<sup>(37)</sup>.

## DISCUSIÓN

En los últimos años se ha descrito un papel relevante del estrés psicosocial en la patogenia del MASLD. Las evidencias destacan que el deterioro de la salud mental aumenta del riesgo de desarrollo y la progresión de esta enfermedad. La presencia de estrés induce una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HSS) y del sistema nervioso autónomo (SNA) que afecta la comunicación multidireccional del eje cerebro-intestino-hígado. Como resultado, una elevada activación neuroendocrina se produce, induciendo un estado inflamatorio sistémico elevado que promueve el daño hepático. Además, alteraciones a la microbiota intestinal inducen una pérdida de la función de barrera y el aumento de la traslocación de antígenos y moléculas proinflamatorias hacia el hígado, reforzando la injuria hepática. Estos cambios intestinales

son favorecidos por el estrés psicosocial y, a su vez, promueven una mayor susceptibilidad a deterioro cognitivo y trastornos de ánimo que contribuyen a una relación circular negativa que agrava la enfermedad hepática.

Si bien la mayoría de los estudios a la fecha corresponden a hallazgos en modelos animales *e in vitro*; en humanos los efectos del estrés crónico se exploran de manera observacional y no intervencional, siendo estos fundamentalmente realizados mediante el uso de cuestionarios, cuyo enfoque se centra en la medición del estrés percibido<sup>(46)</sup>.

Los estudios del rol del estrés en MASLD han sido realizados principalmente en modelos animales con información valiosa sobre los posibles mecanismos biológicos involucrados; sin embargo, es fundamental considerar las diferencias en los estudios en modelos animales en relación a humanos. Por ejemplo, los protocolos de estrés son más reducidos en tiempo, debido a ciclos de vida más cortos en roedores. Los estudios de esta relación en pacientes con MASLD son escasos, lo que impulsa el desarrollo de futuras investigaciones.

La relación entre el estrés crónico y la interacción cerebro-intestino-hígado es un campo de estudio en constante desarrollo. Dado que las tendencias

globales en MASLD continúan en aumento —lo que sugiere que los programas de manejo y prevención de la enfermedad implementados hasta el momento no han sido completamente efectivos— resulta fundamental considerar al estrés psicosocial como factor contribuyente del MASLD. A su vez, es necesario investigar la influencia del ELS en el desarrollo del MASLD. Si bien la posibilidad de reversión de los cambios epigenéticos inducidos por eventos de ELS en distintas patologías ha sido un tema controversial, los cambios conductuales asociados a estas modulaciones epigenéticas pueden ser modificados mediante procesos de plasticidad neuronal a través del uso de herramientas tales como el ejercicio y la psicoterapia<sup>(47-49)</sup>. Es así como en un estudio longitudinal realizado en individuos con MASLD sometidos a un programa de terapia cognitivo-conductual (TCC) se demostró mejoras significativas, tanto en indicadores generales de salud como en parámetros hepáticos, manteniéndose estos efectos positivos incluso durante el período de seguimiento de dos años<sup>(50)</sup>.

Basados en las evidencias expuestas, enfatizamos la necesidad de profundizar en investigaciones dirigidas a estudiar el estrés psicosocial en MASLD. Del mismo modo, impulsamos a considerar el impacto de un enfoque integrativo basado en el modelo biopsicosocial en el manejo de la enfermedad.



## REFERENCIAS

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 9900:10.1097/HEP.0000000000000520.
2. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH *et al.* Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(Suppl):S32-S42.
3. Le MH, Yeo YH, Zou B, Barnet S, Henry L, Cheung R *et al.* Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol* 2022;28:841-50.
4. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaeys G, Francque S. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: from liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:615978.
5. Zhou F, Stueck A, McLeod M. Liver biopsy complication rates in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Can Liver J* 2022;5:106-12.
6. Aamir Bashir AD, Arka De, Manu Mehta, Pramil Tiwari. Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena. *Liver Research* 2022;6:72-83.
7. O'Connor DB, Thayer JF, Vedhara K. Stress and health: a review of psychobiological processes. *Annual Review of Psychology* 2021;72:663-88.
8. Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:62-80.
9. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci* 2018;12:127.
10. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Sci OA* 2015;1:Fso23.
11. Funuyet-Salas J, Pérez-San-Gregorio MÁ, Martín-Rodríguez A, Romero-Gómez M. Psychological biomarkers and fibrosis: an innovative approach to non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Medicine* 2020;7.
12. Colognesi M, Gabbia D, De Martin S. Depression and cognitive impairment-extrahepatic manifestations of NAFLD and NASH. *Biomedicines* 2020;8(7).
13. Salud OMDl. Depresión 2023 Disponible en [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=Se%20estima%20que%20el%203,personas%20sufren%20depresi%C3%B3n%20\(1\).](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=Se%20estima%20que%20el%203,personas%20sufren%20depresi%C3%B3n%20(1).)
14. Soto-Angona Ó, Anmella G, Valdés-Florido MJ, De Uribe-Viloria N, Carvalho AF, Penninx BWJH *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches. *BMC Medicine* 2020;18:261.
15. Tomeno W, Kawashima K, Yoneda M, Saito S, Ogawa Y, Honda Y *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1009-14.

16. Funuyet-Salas J, Pérez-San-Gregorio M, Martín-Rodríguez A, Romero-Gómez M. Psychological biomarkers and fibrosis: an innovative approach to non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:585425.
17. Kang D, Zhao D, Ryu S, Guallar E, Cho J, Lazo M *et al.* Perceived stress and non-alcoholic fatty liver disease in apparently healthy men and women. *Scientific Reports* 2020;10:38.
18. Tseilikman V, Kozochkin D, Synitsky A, Sibiriak S, Tseilikman O, Katashinsky E *et al.* Does stress-induced release of interleukin-1 cause liver injury? *Cellular and Molecular Neurobiology* 2012;32:1069-78.
19. Zhu Q, Gu L, Wang Y, Jia L, Zhao Z, Peng S *et al.* The role of Alpha-1 and Alpha-2 adrenoceptors in restraint stress-induced liver injury in mice. *PLOS ONE* 2014;9:e92125.
20. Liu Y-Z, Chen J-K, Zhang Y, Wang X, Qu S, Jiang C-L. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice. *BMC Gastroenterology* 2014;14:106.
21. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V *et al.* Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
22. Nelson CA, Scott RD, Bhutta ZA, Harris NB, Danese A, Samara M. Adversity in childhood is linked to mental and physical health throughout life. *BMJ* 2020;371:m3048.
23. Sundaresan S, Abumrad NA. Dietary lipids inform the gut and brain about meal arrival via CD36-Mediated signal transduction. *J Nutr* 2015;145:2195-200.
24. Fu Q, Frick JM, O'Neil MF, Eller OC, Morris EM, Thyfault JP *et al.* Early-life stress perturbs the epigenetics of Cd36 concurrent with adult onset of NAFLD in mice. *Pediatr Res* 2023.
25. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C *et al.* The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e356-e66.
26. Laitinen TT, Vahtera J, Pahkala K, Magnussen CG, Nuotio J, Hutri-Kähönen N, *et al.* Childhood socioeconomic disadvantage and risk of fatty liver in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *Hepatology* 2020;71:67-75.
27. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:525-34.
28. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:518-30.
29. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004;130:601-30.
30. Konopelska S, Kienitz T, Hughes B, Pirlich M, Bauditz J, Lochs H *et al.* Hepatic 11beta-HSD1 mRNA expression in fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Endocrinology* 2009;70:554-60.
31. Jensen KJ, Alpini G, Glaser S. Hepatic nervous system and neurobiology of the liver. *Compr Physiol* 2013;3:655-65.
32. Jung I, Lee DY, Lee MY, Kwon H, Rhee EJ, Park CY *et al.* Autonomic imbalance increases the risk for non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:752944.

33. Hurr C, Simonyan H, Morgan DA, Rahmouni K, Young CN. Liver sympathetic denervation reverses obesity-induced hepatic steatosis. *The Journal of Physiology* 2019;597:4565-80.
34. Hur MH, Song W, Cheon DH, Chang Y, Cho YY, Lee YB *et al.* Chemogenetic stimulation of the parasympathetic nervous system lowers hepatic lipid accumulation and inflammation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *Life Sci* 2023;321:121533.
35. Jung I, Lee DY, Lee MY, Kwon H, Rhee E-J, Park C-Y *et al.* Autonomic imbalance increases the risk for non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology* 2021;12.
36. Vere CC, Streba CT, Streba LM, Ionescu AG, Sima F. Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol* 2009;15:2980-6.
37. Ortiz-Lopez N, Fuenzalida C, Dufeu MS, Pinto-Leon A, Escobar A, Poniachik J, *et al.* The immune response as a therapeutic target in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol* 2022;13:954869.
38. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:151-66.
39. Chida Y, Sudo N, Kubo C. Psychological stress impairs hepatic blood flow via central CRF receptors in mice. *Life Sci* 2005;76:1707-12.
40. Kwon HJ, Won YS, Park O, Feng D, Gao B. Opposing effects of prednisolone treatment on T/NKT cell- and hepatotoxin-mediated hepatitis in mice. *Hepatology* 2014;59:1094-106.
41. Chen HC, Yip T, Lee JK, Juliani J, Sernia C, Hill AF *et al.* restraint stress alters expression of glucocorticoid bioavailability mediators, suppresses Nrf2, and promotes oxidative stress in liver tissue. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(9).
42. Wang P, Ni M, Tian Y, Wang H, Qiu J, You W *et al.* Myeloid Nrf2 deficiency aggravates non-alcoholic steatohepatitis progression by regulating YAP-mediated NLRP3 inflammasome signaling. *iScience* 2021;24(5).
43. Ortiz-Lopez N, Poniachik J, Madrid AM. Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un estudio transversal. IV Jornadas de Investigación 2022, Hospital Clínico U. de Chile.
44. Bushyhead D, Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth-pathophysiology and its implications for definition and management. *Gastroenterology* 2022;163:593-607.
45. Spinucci G, Guidetti M, Lanzoni E, Pironi L. Endogenous ethanol production in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction and small intestinal bacterial overgrowth. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:799-802.
46. McEwen BS. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2017;1.
47. Donofry SD, Stillman CM, Hanson JL, Sheridan M, Sun S, Loucks EB *et al.* Promoting brain health through physical activity among adults exposed to early life adversity: Potential mechanisms and theoretical framework. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:688-703.
48. Griffiths BB, Hunter RG. Neuroepigenetics of stress. *Neuroscience* 2014;275:420-35.
49. Tolahunase MR, Sagar R, Faiq M, Dada R. Yoga- and meditation-based lifestyle intervention increases neuroplasticity and reduces severity of major depressive disorder: A randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* 2018;36:423-42.
50. Moscatiello S, Di Luzio R, Bugianesi E, Suppini A, Hickman IJ, Di Domizio S *et al.* Cognitive-behavioral treatment of

- nonalcoholic Fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:763-70.
51. Choi JM, Chung GE, Kang SJ, Kwak MS, Yang JI, Park B *et al.* Association Between Anxiety and Depression and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:585618.
52. Elwing JE, Lustman PJ, Wang HL, Clouse RE. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis. *Psychosom Med* 2006;68:563-9.
53. Jung JY, Park SK, Oh CM, Chung PW, Ryoo JH. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with depression in korean general population. *J Korean Med Sci* 2019;34:e199.
54. Kim D, Yoo ER, Li AA, Tighe SP, Cholankeril G, Harrison SA *et al.* Depression is associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:590-8.
55. Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J *et al.* Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics* 2011;52:127-32.
56. Xiao J, Lim LKE, Ng CH, Tan DJH, Lim WH, Ho CSH *et al.* Is fatty liver associated with depression? a meta-analysis and systematic review on the prevalence, risk factors, and outcomes of depression and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:691696.
57. Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, Guy CD, Omenetti A, Smith AD *et al.* Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2013;33:1062-70.

#### **CORRESPONDENCIA**

QF Caroll J. Beltrán Muñoz, PhD  
Laboratorio de Inmunogastroenterología  
Sección de Gastroenterología  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
Independencia, Santiago  
E-mails: carollbeltranm@uchile.cl  
carollbeltranm@gmail.com  
Fono: 569 7898 7679

