



Maribel Lizarzábal García¹ <http://orcid.org/0000-0002-6185-5163>

¹Especialista en Gastroenterología y Hepatología. Profesora titular Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Recibido: 1 de febrero de 2024

Aceptado: 1 de marzo de 2024

RESUMEN

La microbiota intestinal mantiene la integridad de esta barrera intestinal. La disbiosis intestinal se manifiesta por presencia de cepas bacterianas proinflamatorias, como las especies *Bacteroides*. Existen 3 formas de modular la composición de la microbiota intestinal: suplementación con probióticos, Intervención con especies microbianas específicas utilizando medicamentos y trasplante fecal con microbioma intestinal sano. El desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas que modifiquen la composición de la microbiota intestinal permitirá a futuro poder controlar un numeroso grupo de enfermedades.

Palabras claves: disbiosis, barrera intestinal, probiótico.

ABSTRACT

The gut microbiota maintains the integrity of this intestinal barrier. Intestinal dysbiosis is manifested by the presence of pro-inflammatory bacterial strains, such as the *Bacteroides* species. There are 3 ways to modulate the composition of the intestinal microbiota: supplementation with probiotics, intervention with specific microbial species using medications, and fecal transplantation with healthy intestinal microbiome. The development of new therapeutic tools that modify the composition of the intestinal microbiota will make it possible in the future to control a large group of diseases.

Key words: dysbiosis, gut barrier, probiotic.

Autor de correspondencia: Maribel Lizarzábal García. Especialista en Gastroenterología y Hepatología. Profesora titular jubilado de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Correo: hogadosanove@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Nuestro intestino posee cierto grado de permeabilidad para cumplir sus funciones de absorber los nutrientes provenientes de los alimentos, pero tiene que estar finamente regulada, para que los elementos dañinos no lleguen a la circulación sanguínea. La microbiota intestinal, ese conjunto de miles de millones de microorganismos, como bacterias, virus y hongos, entre otros, que viven en simbiosis dentro de nuestro sistema digestivo, se encarga, entre otras funciones, de mantener la integridad de esta barrera intestinal. La evidencia científica de las dos últimas décadas, ha demostrado que la microbiota intestinal en condiciones fisiológicas normales puede ayudar a mantener la salud metabólica del huésped humano (1). Otros estudios han demostrado que las enfermedades metabólicas, como la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado, a menudo conducen a una disbiosis de la microbiota intestinal.

Algunos factores externos, como enfermedades debilitantes, una dieta poco equilibrada o estados de estrés psicológico, pueden alterar la microbiota intestinal hasta causar una disbiosis o desequilibrio de la barrera mucosa intestinal, en la que los microorganismos ya no son capaces de revertir los cambios de su entorno, la pared intestinal puede volverse más porosa, perdiendo parte de su función protectora y provocando inflamación sistémica y una variedad de síntomas de origen inflamatorio, que a menudo dificulta encontrar alivio con los tratamientos convencionales.

El interior del intestino está revestido por una capa de células epiteliales, con proyecciones hacia el lumen intestinal, llamadas microvellosidades, que expanden enormemente la superficie de absorción. Entre estas células epiteliales se encuentran uniones estrechas y proteínas de unión que controlan selectivamente el paso de nutrientes digeridos y electrolitos desde el interior del intestino hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. Simultáneamente, rechazan el paso de microorganismos, toxinas, alimentos no bien digeridos y otros antígenos potencialmente dañinos, con la ayuda de la mucosa y su sistema inmune (2).

La disbiosis intestinal se manifiesta por una mayor abundancia de cepas bacterianas "proinflamatorias", como las especies *Ruminococcus gnavus* o *Bacteroides* en el intestino, mientras que las cepas "antiinflamatorias", como *Faecalibacterium prausnitzii*, muestran menor presencia (3, 4). La disbiosis microbiana agrava aún más el desarrollo de enfermedades metabólicas al inducir la alteración de la barrera intestinal (5).

Un estudio de pacientes con diabetes tipo 2, demostró que la diabetes puede provocar un crecimiento excesivo de la microbiota intestinal proinflamatoria, aumentar la permeabilidad intestinal y dañar la barrera intestinal (6, 7).

La conclusión extraída de numerosos datos es que la disbiosis de la microbiota intestinal conduce a la alteración de la barrera intestinal, principalmente a través de la inducción de un aumento del estrés oxidativo en el epitelio intestinal, la reducción de la expresión de proteínas de unión estrecha (como claudina, ocludina y zónula occludens) y aumento de la degradación del moco (8, 9).

Por tanto, restaurar la función de la barrera intestinal mediante la regulación de la disbiosis de la microbiota intestinal representa un nuevo enfoque para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas.

El papel de la modulación de la microbiota intestinal en la mejora de la integridad de la barrera intestinal.

La barrera intestinal puede verse afectada directa o indirectamente por la microbiota intestinal. Actualmente, existen 3 formas de modular la composición de la microbiota intestinal que incluyen:

1. Suplementación con probióticos: Los probióticos son bacterias vivas que se han utilizado para prevenir y tratar diversas enfermedades, especialmente las relacionadas con el metabolismo, como la obesidad, la diabetes y el hígado graso no alcohólico. La investigación en profundidad sobre los probióticos ha llevado al desarrollo de una variedad de probióticos eficaces y seguros. En las últimas etapas de la investigación, la atención se puede centrar en la transformación de los probióticos para hacerlos más adecuados para el entorno intestinal en el estado de enfermedad, para mejorar la barrera intestinal de manera más efectiva, mantener la homeostasis intestinal y ejercer su efecto terapéutico en las enfermedades metabólicas (10).

2. Intervención con especies microbianas específicas utilizando medicamentos: En cierto modo, la microbiota intestinal es el “órgano” más grande del cuerpo y su composición varía según la diversidad de especies. Recientemente, se ha propuesto que la microbiota intestinal está implicada en el desarrollo y progresión de enfermedades metabólicas y hormonales. El estado de salud y enfermedad del huésped se puede mantener y mejorar modulando la microbiota intestinal desequilibrada, incluidas las bacterias beneficiosas y dañinas, en función de las relaciones simbióticas o antagónicas entre varios microorganismos. El “eje de la barrera de la microbiota intestinal” puede utilizarse como objetivo alternativo para el tratamiento de enfermedades metabólicas. Restaura la barrera intestinal deteriorada en estados de enfermedad metabólica alterando la estructura y composición de la microbiota intestinal.

Específicamente, se descubrió que el glicirricinato de diamonio y otras sustancias pueden mejorar la salud intestinal y combatir la enfermedad del hígado graso no alcohólico al:

- Reducir la cantidad de bacterias dañinas en el intestino, como *Desulfovibrio*.
- Aumentar la cantidad de bacterias beneficiosas, como *Proteus* y *Lactobacillus*.
- Aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), que son beneficiosos para la salud intestinal (11).

Estos efectos del Glicirricinato de Diamonio, pueden ayudar a reducir la inflamación intestinal y mejorar la función de la barrera intestinal. Esto puede ser útil para prevenir o mejorar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

También aumentó los niveles de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como *Ruminococcus* y *Lachnospira* (12), aliviando significativamente la inflamación intestinal de bajo grado, mejorando la expresión de proteínas de unión estrecha y el número de células caliciformes, favorecer la función de la barrera intestinal y prevenir la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Estudios han comprobado que ajustando la microbiota intestinal con medicamentos, pueden reducir significativamente las bacterias nocivas, manteniendo la



integridad de la barrera intestinal, reduciendo la endotoxemia metabólica, lo que mejora la obesidad y la diabetes (13,14).

Trasplante fecal con microbioma intestinal sano: Restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal puede restaurar la integridad de la barrera intestinal a través de la función de las células epiteliales intestinales y la expresión de proteínas de unión estrecha, mejorando la barrera mucosa y ajustando la inflamación. Se pueden utilizar mejoras adicionales de la barrera intestinal para aliviar o tratar enfermedades metabólicas. (15)

La eficacia de los trasplantes fecales en enfermedades metabólicas está bien documentada y se basa en la mejora de la barrera intestinal. Se ha demostrado que el trasplante de microbiota lavada, mejora eficazmente la función de barrera intestinal comprometida, reduciendo significativamente el nivel de endotoxinas y, por lo tanto, reduciendo los síntomas de los pacientes con gota (16).

Por otro lado, un estilo de vida y una dieta poco saludables pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas al afectar la barrera intestinal. El ejercicio a largo plazo mejora la expresión de la proteína de las uniones estrechas intestinales y mejora los lípidos anormales en el intestino. La modulación de los ritmos dietéticos puede mejorar la función de las células madre intestinales, aliviar la inflamación crónica de bajo grado y mejorar la barrera intestinal. La modificación de la composición de la dieta aumenta la expresión de proteínas de uniones estrechas al tiempo que mejora la barrera mucosa intestinal. La cirugía bariátrica en pacientes obesos puede ajustar la inflamación de bajo grado, la inflamación intestinal y aumentar la función de secreción de las células epiteliales intestinales al aumentar la expresión de las proteínas de las uniones estrechas intestinales (17,18).

En la actualidad, la carga de enfermedades metabólicas, en particular diabetes mellitus, obesidad y NAFLD, está aumentando a nivel mundial. Sin embargo, existen medios de eficacia limitada para el tratamiento de estas enfermedades metabólicas.

CONCLUSIONES

La estructura de la microbiota intestinal es compleja, rica en diversidad y en simbiosis con el medio ambiente que la rodea. La regulación de la microbiota intestinal por fármacos comunes suele ir acompañada de una interferencia con el crecimiento de la microbiota intestinal normal y una microbiota saludable es clave para mantener una barrera intestinal sana.

Por lo tanto, desarrollar nuevas tecnologías multiómicas en forma de biomarcadores y herramientas terapéuticas hará avanzar significativamente la investigación sobre enfermedades metabólicas. Esto permitirá a los investigadores investigar la relación dinámica entre las enfermedades metabólicas y la función de la barrera intestinal y brindar oportunidades y estrategias terapéuticas para enfermedades metabólicas que utilizan la barrera intestinal como órgano diana, incluido el diseño de fármacos, el trasplante microbiano y el estilo de vida basado en la ciencia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* (2021) 19:55–71.
2. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2017;8:598.
3. Belizario JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut microbiome dysbiosis and immunometabolism: new frontiers for treatment of metabolic diseases. *MediatInflamm* 2018:2037838.
4. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* (2021) 117:154712: 154712.
5. Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* (2017) 5:e1373208.
6. Pasini E, Corsetti G, Assanelli D, Testa C, Romano C, Dioguardi FS, et al. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes. *Minerva Med.* (2019) 110:3–11.
7. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem.* (2019) 63:101–8.
8. Salazar J, Angarita L, Morillo V, Navarro C, Martinez MS, Chacin M, et al. Microbiota and diabetes mellitus: role of lipid mediators. *Nutrients.* (2020) 12:3039.
9. Han Y, Wu L, Ling Q, Wu P, Zhang C, Jia L, et al. Intestinal dysbiosis correlates with sirolimus-induced metabolic disorders in mice. *Transplantation.* (2021) 105:1017–29.
10. Zhou J, Li M, Chen Q, Li X, Chen L, Dong Z, et al. Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery. *Nat Commun.* (2022) 13:3432: 3432.
11. Zhou D, Pan Q, Shen F, Cao HX, Ding WJ, Chen YW, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep.* (2017) 7:1529: 1529.
12. Delaune V, Orci LA, Lacotte S, Peloso A, Schrenzel J, Lazarevic V, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising strategy in preventing the progression of non-alcoholic steatohepatitis and improving the anti-cancer immune response. *Expert Opin Biol Ther.* (2018) 18:1061–71.
13. Li Y, Liu T, Yan C, Xie R, Guo Z, Wang S, et al. Diammonium glycyrrhizinate protects against nonalcoholic fatty liver disease in mice through modulation of gut microbiota and restoration of intestinal barrier. *Mol Pharm.* (2018) 15:3860–70.
14. Xu W, Lin L, Liu A, Zhang T, Zhang S, Li Y, et al. L-Theanine affects intestinal mucosal immunity by regulating short-chain fatty acid metabolism under dietary fiber feeding. *Food Funct.* (2020 Sep 23) 11:8369–79.
15. Chang CJ, Lin CS, Lu CC, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun.* (2015) 6:7489.
16. Xie WR, Yang XY, Deng ZH, Zheng YM, Zhang R, Wu LH, et al. Effects of washed microbiota transplantation on serum uric acid levels, symptoms, and intestinal barrier function in patients with acute and recurrent gout: a pilot study. *Dig Dis.* (2022) 40:684–90.
17. Weston KS, Wisloff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* (2014) 48:1227–34.
18. Guzman A, Navarro E, Obando L, Pacheco J, Quiros K, Vasquez L, et al. Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: an update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies. *Biomedica.* (2019) 39:647–62.