

Artículo de revisión

## Enfermedad hígado graso no alcohólico y microbiota intestinal

### Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Gut Microbiota

Carlos Castañeda Guillot<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Medicina Calixto García. La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [ccastanedag14@gmail.com](mailto:ccastanedag14@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por hígado graso no alcohólico es la causa más común de afección crónica del hígado en la infancia, adolescencia y adultos.

**Objetivo:** Analizar el papel del microbioma intestinal en la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

**Métodos:** Se revisaron publicaciones en español e inglés en PubMed, Google Scholar, SciELO, enero de 2010-diciembre de 2020, se usaron los términos: microbiota intestinal, enfermedad hepática por hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, disbiosis y modulación microbiota intestinal.

**Análisis y síntesis de la información:** Se plantea la trascendencia del impacto de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la salud y su asociación con la obesidad en adultos y niños, los mecanismos fisiopatológicos del eje intestino-hígado y los efectos de la disbiosis de la microbiota, barrera y permeabilidad intestinal. Se analiza la manipulación terapéutica probiótica como nueva terapia adyuvante.

**Conclusiones:** Existen argumentos sobre los cambios dinámicos que ocurren en el eje intestino-hígado, interrelación que interviene de forma clave en la patogenia de enfermedad de hígado graso no alcohólico, en especial la esteatohepatitis. Se destaca la participación de este eje en la disbiosis de la microbiota intestinal con todo su material genético (microbioma) y en el incremento de la permeabilidad del epitelio intestinal asociado a la composición microbiana. Estos aspectos no están esclarecidos en toda su extensión. El uso de probióticos de próxima generación para modular la microbiota intestinal ofrece resultados promisorios comprobados en la experimentación animal y en ensayos clínicos controlados y aleatorizados aún limitados.

**Palabras clave:** enfermedad por hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, (EHGNA) microbiota intestinal; disbiosis, eje intestino-hígado, modulación microbiota intestinal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease is the most common cause of chronic liver disease in childhood, adolescence and adults.

**Objective:** To analyze the role of the gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease.

**Methods:** Publications in Spanish and English were reviewed in PubMed, Google Scholar, SciELO, between January 2010 and-December 2020, and the terms used were: intestinal microbiota, fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, dysbiosis and intestinal microbiota modulation.

**Analysis and synthesis of information:** The importance of the impact of non-alcoholic fatty liver disease on health and its association with obesity in adults and children, the pathophysiological mechanisms of the intestine-liver axis and the effects of dysbiosis of the microbiota, barrier and intestinal permeability are raised. Probiotic therapeutic manipulation is analyzed as a new adjuvant therapy.

**Conclusions:** There are arguments about the dynamic changes that occur in the intestine-liver axis, an interrelation that intervenes in a key way in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, especially steatohepatitis. The participation of this axis in the dysbiosis of the intestinal microbiota with all its genetic material (microbiome) and in the increase of the permeability of the intestinal epithelium associated with the microbial composition is highlighted. These aspects are not fully clarified. The use of next-generation probiotics to modulate the gut microbiota offers proven

promising results in animal experimentation and in still limited randomized controlled clinical trials.

**Keywords:** fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; gut microbiota; dysbiosis; intestine-liver axis; intestinal microbiota modulation.

Recibido: 11/07/2021

Aceptado: 04/03/2022

## Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) representa en la actualidad un relevante problema de salud que comprende un espectro de enfermedades hepáticas. Se asocia a obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y a factores de riesgo cardiovascular con hipertensión arterial, hiperlipidemia y síndrome metabólico. El estudio histológico del hígado establece categorías representadas por esteatosis hepática simple, de mayor incidencia, que puede progresar a subtipos de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), con una potencial evolución de sus formas avanzadas a fibrosis hepática, cirrosis y eventualmente a carcinoma hepatocelular.<sup>(1)</sup>

En el humano la EHGNA está estrechamente vinculada con eventos decisivos que ocurren en la barrera intestinal, alteraciones en la composición del microbioma intestinal, en la permeabilidad del intestino y en los niveles cambiantes de ácidos biliares, metabolitos de etanol, colina y otros tipos, con cambios asociados a especies bacterianas.<sup>(2)</sup>

Las investigaciones y estudios realizados en roedores en el laboratorio y en humanos durante el período 2001-2020 de este nuevo milenio, fundamentados en la secuenciación de la microbiota intestinal (MI) han resultado de gran repercusión para la comunidad científica, con la demostración de la influencia de la disbiosis del microbioma intestinal en los mecanismos de la patogenia de la EHGNA. Se revisaron las evidencias sobre los eventos relacionados con el eje intestino-hígado, la relación del ecosistema intestinal, el vínculo con el sistema inmunológico y los factores en la patogénesis de la EHGNA, en especial en la producción de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y el papel de la modulación de la MI como adyuvante de los tratamientos establecidos mediante el

uso de novedosos probióticos de próxima generación (PPG). Por todo lo anterior, el objetivo de la investigación realizada fue analizar el papel del microbioma intestinal en la EHGNA.

## **Análisis y síntesis de la información**

### **Epidemiología de la enfermedad por hígado graso**

La EHGNA en el nuevo milenio es la enfermedad hepática más común a nivel mundial asociada a un progresivo aumento proporcional de la incidencia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Entre 20 y 30 % de la población adulta se afecta con EHGNA en el mundo,<sup>(3,4)</sup> pero en aquellos con diabetes mellitus tipo 2 la prevalencia global es de 55,5 %. El mayor porcentaje, corresponde a América del Sur (31 %), Medio Oriente (32 %), seguido de Asia (27 %), EE. UU. (24 %) y Europa (23 %), menor en África (14 %).<sup>(5,6)</sup>

Asimismo, la dieta con alto contenido calórico, con exceso de grasas saturadas, carbohidratos refinados y alta en fructosa, se ha asociado a obesidad y recientemente a EHGNA.<sup>(7)</sup> La OMS informa la tendencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes entre 5 y 19 años de edad, con un incremento preocupante en niños menores de 5 años, datos estadísticos que se han multiplicado por 10 en los últimos cuatro decenios del siglo XX.<sup>(8)</sup>

En la actualidad entre 3 y 11 % de la población infantil alcanza una tasa de 46 % en los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, indicadores todos que resultan alarmantes.<sup>(9)</sup>

### **Fisiopatología de enfermedad por hígado graso**

La EHGNA mantiene una relación estrecha con la resistencia a la insulina, la obesidad y el sedentarismo junto a factores genéticos y epigenéticos con la participación de la MI y sus endotoxinas derivadas como copartícipes activos en la fisiopatología de la enfermedad y exponentes de las relaciones del eje intestino-hígado.

La hipótesis relacionada con el desarrollo de la enfermedad por hígado graso, se propone en dos etapas: 1) acumulación ectópica de lípidos en las células hepáticas relacionada con desequilibrio en la lipogénesis y lipólisis por aumento de la captación de lípidos, de la lipogénesis de *novo* y de la síntesis desregulada de lipoproteínas o disminución de la oxidación ácido graso, unido a la predisposición genética, 2) el hígado afectado queda susceptible a diferentes factores, como el

estrés oxidativo y señalización de adipocinas, con aumento de la disfunción mitocondrial, que conlleva la promoción del daño de los hepatocitos, inflamación y fibrosis, expresión de afectación del órgano.<sup>(7)</sup> En la EHGNA el daño hepático es similar al causado por el alcohol, aunque los sujetos en que ocurre la afección no consuman cantidades de alcohol que pueda resultar tóxico para el hígado.<sup>(10)</sup>

En la patogenia de la EHGNA existe en la actualidad evidencia emergente en relación con la comunidad biológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que cohabitan en el intestino y constituyen el microbioma intestinal (referido a la microbiota y todo su material genético), caracterizado por disminución en la diversidad y daño de la barrera intestinal, alteraciones que se relacionan con la disbiosis causante de la ruptura de las estrechas y oclusivas uniones intracelulares de las células epiteliales de la barrera mucosa, responsable de los eventos relacionados con la permeabilidad intestinal con activación de la inflamación de la mucosa local. La disbiosis del epitelio intestinal interviene en la inflamación de la mucosa intestinal por acción de la microbiota, la cual predispone a la disfunción inmune de la mucosa y deviene en la causa de los efectos hepatotóxicos,<sup>(11)</sup> sin embargo, hasta el presente los mecanismos del ecosistema intestinal descritos en la patogenia de la EHGNA no están definitivamente aclarados.<sup>(12)</sup>

Se especula acerca de distintos factores en el progreso de la EHGNA, entre ellos, las endotoxinas derivadas del intestino y las citocinas proinflamatorias del tejido adiposo para postular la causa de la inflamación del hígado asociada a respuestas inmunes innatas determinantes de la evolución a EHNA y formas más graves, por agresión paulatina al hígado.<sup>(13)</sup> Las endotoxinas liberadas por la disbiosis participan junto al sistema inmunológico en el proceso inflamatorio hepático y de esta forma perpetúan el desarrollo de la infiltración grasa al órgano.<sup>(6)</sup>

En los pacientes con EHGNA es menor la proporción de *Bacteroidetes* y mayor la cantidad de bacterias *Prevotella* y *Porfiromonas* en comparación con individuos sanos, así también concentraciones elevadas de los géneros *Lactobacillus*, *Escherichia* y *Streptococcus* y disminuidos de *Ruminococcaceae* y de *Faecali bacterium prausnitzii*. Este último es un comensal antiinflamatorio que estimula la secreción de IL-10 e inhibe la expresión de IL-12 e interferón- $\gamma$ .<sup>(14)</sup>

Otros autores describen variaciones de la comunidad bacteriana a expensas del aumento de la relación *Firmicutes/ Bacteroidetes*.<sup>(15)</sup>

En años recientes se ha postulado la hipótesis del “impacto múltiple”,<sup>(16)</sup> expresión de agresiones múltiples que simultáneamente intervienen en el progreso de la EHGNA/ EHNA, las cuales incluyen resistencia a la insulina, factores genéticos, epigenéticos y nutricionales por excesivas calorías, con asociación de la MI, valorada como uno de los principales factores de la patogenia, que ha priorizado la atención de los investigadores.<sup>(17)</sup>

Entre los mecanismos relacionados no hay acuerdo definitivo para la fisiopatología de la EHGNA, aunque de manera potencial, se postulan diferentes eventos que se pueden sintetizar de la forma siguiente: 1) alteración del equilibrio extracción/ consumo de energía, 2) promoción de inflamación hepática (con deterioro de la integridad intestinal, que facilita la endotoxemia con inicio de la cascada inflamatoria y liberación de citocinas), 3) alteración metabólica relacionada con metabolitos bacterianos producidos por la MI [liposacáridos, ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato, como principales)], derivados de aminoácidos aromáticos (AAA) y de aminoácidos de cadena ramificada (ACR) y otros como ácidos biliares, colina, etanol,<sup>(16,18)</sup> junto a los efectos relacionados con la inmunidad intestinal.<sup>(19)</sup>

Los metabolitos bacterianos de AAA (triptófano, fenilalanina y tirosina), han llamado la atención reciente de los expertos, puesto que representan factores participantes en el desarrollo de EHGNA.<sup>(17,18)</sup> Por otra parte, la disbiosis interrumpe el metabolismo de la colina y se convierte en metabolito óxido-N-trimetilamina (TMAO), con progresiva reducción de las concentraciones de colina y significativo aumento de TMAO, factores participantes en la EHGNA.<sup>(18)</sup> Asimismo, en los ACR (valina, leucina e isoleucina), la biosíntesis está aumentada en la obesidad y desencadena resistencia a la insulina, con correlación entre la esteatosis hepática y sus concentraciones en plasma y orina.<sup>(20)</sup>

En la EHGNA se documenta mayor concentración de etanol endógeno resultado de la disbiosis, con concentraciones altas de etanol en sangre sin antecedente de su ingestión, tanto en pacientes obesos o delgados con esteatosis hepática. Estas concentraciones de alcohol, por diferentes mecanismos influyen en la disfunción mitocondrial, inflamación y lesión de hepatocitos.<sup>(21)</sup>

Se reconoce el papel clave de la disbiosis de la MI<sup>(22)</sup> como decisivo contribuyente fisiopatológico junto a los eventos de inflamación, resistencia a la insulina, la dislipidemia, asociados todos a la obesidad, que ocurren al inicio y durante la progresión de la EHGNA y EHNA.<sup>(23,24)</sup>

## Eje intestino-hígado

El concepto del eje intestino-hígado surgió hace 40 años en ocasión de la descripción de esteatosis hepática no relacionada con malnutrición proteico-calórica, surgida en pacientes con derivación intestinal con reversión por tratamiento con metronidazol, lo que demostró que las interacciones entre el intestino y el hígado, bajo la denominación referida, implica el papel del desequilibrio de la MI por sobrecrecimiento bacteriano intestinal con el desarrollo y evolución de la EHGNA.<sup>(24,25)</sup>

El sistema de la circulación portal delimita el eje intestino-hígado como la comunicación que establece interrelación anatómica y funcional a través de la red vascular de la vena porta, entre el microbioma intestinal y el hígado, que aporta productos originados en el intestino, la ruta de retroalimentación hepática de la secreción del tracto biliar y anticuerpos.<sup>(26)</sup> Los productos transportados procedentes del intestino consisten en nutrientes, componentes bacterianos y metabolitos de la microbiota de la luz intestinal, los cuales atraviesan la barrera intestinal hasta el hígado, y contribuyen a mantener la homeostasis en estados fisiológicos.<sup>(27)</sup> De esta forma, se establece una estrecha proximidad por vínculo bidireccional entre el intestino y su microbiota con el órgano hepático y la vía biliar, con regulación de las funciones metabólicas por activas interacciones recíprocas a través de la vía vascular portal con productos celulares y moleculares generados por señales claves procedentes de la dieta, factores genéticos y ambientales mediados por una compleja red metabólica e inmunológica.<sup>(19,27,28)</sup>

La interrelación intestino-hígado interviene de forma decisiva en la posible patogenia de la EHGNA y en especial en la EHNA, afecciones en las que el daño de la barrera intestinal resultado de la disbiosis, provoca incremento de la permeabilidad intestinal como factor principal en el paso a la circulación portal de patrones moleculares asociados a patógenos, entre ellos liposacáridos y metabolitos bacterianos.<sup>(13)</sup>

## Microbiota intestinal y enfermedad por hígado graso

El equilibrio de la microbiota intestinal, expresión de estabilidad en su biomasa y diversidad permite participar de forma activa en el mantenimiento de la homeostasis del eje intestino-hígado para su normal funcionamiento y mantener un estado saludable del huésped.<sup>(29)</sup>

Los dominios predominantes en la microbiota intestinal del humano son *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Peptoniphilus*, *Peptoniphilus*, *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Eubacteria*) y

*Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*) y otros dominios de menor abundancia, que incluyen *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Proteobacteria* y *Verruimicrobia*, aunque la heterogeneidad en la composición y abundancia es variable en cada sujeto y dependiente de una serie de factores,<sup>(30)</sup> como edad, sexo, dieta, embarazo, cambios hormonales, infecciones y distintos medicamentos, en especial los antibióticos y los inhibidores de la bomba de protones.<sup>(31)</sup> En este aspecto, se ha considerado que las comunidades microbianas específicas de cada especie podrían perfilar las etapas de la EHGNA.<sup>(32)</sup>

En el curso de la enfermedad se ha precisado que la abundancia de *Bacteroides* es mayor en pacientes con EHNA y fibrosis, mientras se halló mayoría de *Ruminococcus* en pacientes con fibrosis, aunque en análisis multivariado se precisa que los *Bacteroides* se asocian de manera independiente con EHNA, mientras los *Ruminococcus* se asocian a la fibrosis.<sup>(33)</sup>

En estudios desarrollados en humanos adultos con EHGNA y controles,<sup>(34)</sup> se observa relativa abundancia de *Fusobacteria*, asociada a disminución de los géneros *Oscillospora* y *Ruminococcus* de la familia *Ruminococcaceae* y género *Coprococcus* de la familia *Lachnospiraceae*, que pone en evidencia la posible implicación de la MI en los mecanismos patogénicos sustentado por la referida reducción significativa de la familia *Ruminococcaceae* y el género *Faecalobacterium*, mientras en la enfermedad persistente se demuestra poca diversidad bacteriana en comparación con los controles EHGNA.<sup>(35)</sup> De tal manera, quedan expuestos argumentos entre la asociación de mecanismos relacionados con la permeabilidad intestinal y las enfermedades hepáticas.

Los eventos de alteración de la MI en la obesidad y esteatosis hepática también se describen en investigaciones realizadas en la infancia y adolescencia ante el incremento alarmante en su prevalencia en los últimos 20 años, desde el inicio del presente milenio. *Schwimmer* y otros,<sup>(35)</sup> en estudio de niños portadores de EHGNA diagnosticados por biopsia de hígado, documentan disminución en la diversidad microbiana en comparación con los controles, mientras en los casos de mayor severidad con el rasgo histológico de fibrosis hepática, detectan en la composición bacteriana presencia de *Prevotella copri*. Por otra parte, un estudio en niños chinos obesos,<sup>(36)</sup> encuentra diferencia significativa en la composición de la comunidad microbiana en relación con los controles, con mayor abundancia del dominio de Proteobacterias, aunque sin diferencia en relación con la diversidad.

Los resultados obtenidos en investigación que compara pacientes pediátricos con EHGNA, EHNA y obesos con controles sanos, formulan que en los pacientes con EHGNA hay una abundancia mayor de neumococos (*Actinobacterias*), *Ruminococcus* (*Firmicutes*), *Peptoniphilus* (*Firmicutes*), *Dorea* (*Firmicutes*), *Bradyrhizobium*, (*Proteobacteria*) y *Propionibacterium* (*Actinobacteria*) pero reducida abundancia de *Rikenellaceae* (*Bacteroidetes*) y *Oscillospora* (*Firmicutes*).<sup>(37)</sup>

### El microbioma intestinal y la barrera epitelial

El tracto gastrointestinal es el sitio que facilita la exposición de antígenos ambientales, dietéticos y microbianos al sistema inmunológico, resultado de un estado de homeostasis simbiótica que produce desarrollo mutuo del MI y el sistema inmunológico, asimismo, del microbioma y el huésped mediante una recíproca relación bidireccional coadyuvantes en su desarrollo y composición.<sup>(12)</sup>

A la luz de los avances alcanzados en el conocimiento del ecosistema intestinal es reconocido el papel esencial del eje intestino-hígado en el desarrollo y progresión de afecciones del hígado, en particular de la EHGNA y de la enfermedad del hígado relacionada con el alcohol,<sup>(10,38)</sup> ambas representan las causas más comunes de enfermedad hepática crónica relacionadas por el influjo de una microbiota intestinal disbiótica en dos relevantes aspectos: 1) la función de barrera intestinal, 2) la permeabilidad intestinal. Ambos aspectos influyen en la interrelación de la microbiota intestinal y la enfermedad hepática, permite que algunos patógenos o factores derivados de las bacterias del intestino lleguen al hígado a través de la circulación enterohepática y participen en la progresión del daño de las células hepáticas en la esteatohepatitis y la aparición de fibrosis.<sup>(26)</sup>

La barrera intestinal mantiene una variable y dinámica interacción estable entre el contenido de la luz intestinal y la microbiota entérica a través de una capa única de células epiteliales que mantiene la homeostasis intestinal. Las células están dispuestas en posición adyacente y conectadas por tres complejos de unión: desmosomas, uniones adherentes y uniones estrechas, que se entrelazan entre sí con inmunidad innata y elementos neuroendocrinos. Las principales células inmunitarias de la barrera intestinal consisten en células T, mastocitos y eosinófilos.<sup>(39)</sup>

Las referidas células epiteliales que recubren el intestino están cubiertas por una densa película protectora de moco producida por células epiteliales específicas, las células caliciformes. El moco lo forman dos capas, una interna con limitados microbios y otra externa donde reside la microbiota

del colon, además, presencia de péptidos antimicrobianos, elementos protectores de la barrera por su contribución a la defensa del huésped ante la agresión de agentes patógenos, de toxinas y de la inducción de infecciones para evitar el riesgo de sepsis sistémica. En la disbiosis, la barrera intestinal es dañada por interrupción de la red de proteínas que une las estrechas uniones de célula a célula epitelial, provoca incremento de la permeabilidad intestinal y determina translocación bacteriana del intestino a la circulación sistémica, con la consiguiente aparición del peligro de sepsis.

La actividad proinflamatoria provocada en estados metabólicos por la disbiosis, daña el epitelio intestinal y provoca desequilibrios inmunitarios relacionados con las referidas consecuencias hepatotóxicas de la EHNA, la cual se agrava con la persistencia de la inflamación de la mucosa intestinal, expresión del mecanismo de patogénesis del daño del hígado.<sup>(11)</sup>

En condiciones patológicas, basadas en las evidencias acumuladas sobre la inflamación de la mucosa intestinal y las toxinas bacterianas, se explica que ambas condiciones dañan la permeabilidad intestinal de la barrera, lo cual puede permitir la translocación bacteriana de microorganismos luminales a la lámina propia de la mucosa, con transporte posterior a ganglios linfáticos o finalmente al hígado. Entre los elementos del influjo portal, participan los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, sigla en inglés), como peptidoglicanos, liposacáridos (endotoxinas) procedentes de la microbiota junto a otros productos metabólicos como fenoles, acetaldehídos, amoníaco, que intervienen en el proceso desencadenante del efecto proinflamatorio.

Este efecto daña o agrava progresivamente la inflamación del hígado resultado de las condiciones proinflamatorias hepáticas y alteraciones de la disbiosis, producida por el desequilibrio ocurrido en la luz intestinal entre microorganismos sanos y promotores de enfermedades, con cambios en la diversidad y variación en la abundancia relativa de gérmenes, lo cual está relacionado con la severidad de la inflamación hepática.<sup>(13,40)</sup>

### **Modulación de la microbiota intestinal**

Hasta el presente no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo para la solución de la EHGNA y EHNA. Solo cambio en el estilo de vida (sedentarismo) fundamentado en ejercicios, regulaciones en la dieta y reducción del peso son las estrategias aconsejadas para alcanzar mejoría.

En años recientes se vienen ensayando nuevos medicamentos para su tratamiento, en este contexto surgió el criterio de la modulación de la MI como diana con el uso de probióticos dirigidos a la restauración de los eventos locales que ocurren en la microbiota del intestino desencadenados por disbiosis y la inflamación sistémica,<sup>(12,41)</sup> resultado de la interacción del microbioma del intestino-huésped y los eventos por disbiosis que participan en la promoción de la patogenia de EHGNA.<sup>(42)</sup> En la actualidad hay informes prometedores que avalan evidencias alentadoras nuevo enfoque terapéutico con los probióticos.<sup>(16,43)</sup>

En la EHGNA es a través del también llamado “eje intestino-microbiota-hígado” por la modulación de los distintos procesos metabólicos que intervienen de forma directa o indirectamente en el síndrome metabólico y las comorbilidades asociadas,<sup>(18,44)</sup> que se puede obtener la regulación y el equilibrio del ecosistema intestinal según las demostraciones documentadas en informes y publicaciones.<sup>(44,45)</sup>

Estudios experimentales en animales son decisivos en el conocimiento de la patogenia y repercusión en la histología de EHGNA. Investigaciones en diferentes modelos de ratones murinos con uso de probióticos muestran mejoría en enzimas hepáticas y lesiones histológicas del hígado. Estos resultados son de interés, a pesar de sus propias limitaciones, dado que promueven ensayos clínicos en humanos como conducta terapéutica.<sup>(46,47)</sup>

La nueva estrategia de modulación se desarrolla en el curso de los últimos 10 años. En ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados entre enero 2010 a junio 2019 del presente milenio, se acumula múltiples experiencias para restaurar la disbiosis en pacientes con EHGNA/ EHNA, con el uso de diferentes tipos de bioterapéuticos (probióticos y simbióticos) *versus* placebo y el uso de distintos procedimientos de control de enzimas hepáticas, del perfil de lipemia y de glucosa; monitoreo de la esteatosis hepática mediante métodos no invasivos de imagen (elastografía, resonancia magnética nuclear) e invasivo con biopsia hepática y puntuación de la actividad de la EHNA con resultados mixtos en estos estudios clínicos.<sup>(48,49)</sup> A pesar de que los métodos de control enumerados no han sido uniformes, en general hay significativo predominio de la mejoría en los distintos modelos aplicados en pacientes con la enfermedad, en especial en las concentraciones de las aminotransferasas, la inflamación hepática y la posibilidad de reducir las citosinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  y la familia de las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8).<sup>(49)</sup>

Los estudios efectuados en niños y adultos se han basado en el uso de probióticos tradicionales o simbióticos (probióticos + prebióticos) durante períodos que varían desde 1 mes hasta 1 año y variado número de pacientes (de inicio limitados, en años recientes hasta 1000 casos). Los suplementos de probióticos más usados en los grupos de intervención en los ensayos clínicos corresponden principalmente a los géneros *Lactobacillus* (*rhamnosus*, *casei*, *acidophilus*), *Streptococcus* (*thermophilus*) y *Bifidobacterias* (*brevis* y *lactis*), presentados en unicepa o multicepas o asociados a prebióticos (inulina, fructooligosacáridos).<sup>(50)</sup>

De lo anterior se deriva la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos con similar metodología aleatoria controlada para profundizar en la comprensión de la farmacognosia de la EHGNA, en las interacciones entre el huésped y el microbioma residente para arribar a un criterio unificado sobre la eficacia de esta potencial terapia. En el diseño de estos nuevos estudios clínicos es importante tener presente la selección probiótico/ simbiótico, especie y cepas, dosis y tiempo de administración para la evaluación farmacológica definitiva y mayor probabilidad de éxito.<sup>(51,52,53,54)</sup>

Los estudios descritos se basan en la modulación de la MI, fundamentado su uso en los hallazgos de la secuenciación de gen 16S del ARN ribosómico y métodos bioinformáticos con ciertos géneros y especies bacterianas definidas como deficientes en la microbiota del intestino humano, representan la posibilidad de aplicación de definidas nuevas terapias para normalizar la MI y revertir la disbiosis, como acontece con la bacteria *Akkermansia muciniphila* por la evidencia de su hallazgo en pacientes con EHGNA, diabetes mellitus tipo 2 y en la obesidad, todas afecciones causantes de síndrome metabólico.<sup>(55)</sup>

Los denominados probióticos de próxima generación (PPG),<sup>(56)</sup> pueden resultar promisorios candidatos para actuar como definidos adyuvantes en el tratamiento selectivo de afecciones metabólicas por su alta especificidad, fundamentado en los resultados de investigaciones y rigurosos estudios especializados que aportan evidencias científicas con el uso de técnicas ómicas, como la metagenómica (composición de la microbiota), metabolómica (funcionalidad), entre otras,<sup>(57)</sup> aunque hasta el presente solo se han realizado en animales y limitados en humanos.<sup>(54,56)</sup>

En ese ámbito, es de interés la demostración de *Akkermansia muciniphila*, bacteria comensal descubierta en 2004, común en la MI,<sup>(58)</sup> con efecto probiótico, en vivo y pausterizado, seguro y bien tolerado, que mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la insulinemia y los valores de

colesterol total con impacto positivo al actuar sobre la obesidad, los trastornos metabólicos (diabetes mellitus) y en la modulación de la inmunidad del huésped, evidencias de su efecto beneficioso para el tratamiento de dichas afecciones.<sup>(44,45)</sup>

Las variaciones de *A. muciniphil* se han relacionado con la dieta y su selección se basa en que no hay no diferencias significativas en términos de composición del microbioma entre los grupos de EHGNA, EHNA y obesos.<sup>(59)</sup>

Los resultados esperados acerca del uso de PPG permitirán establecer el efecto hepatoprotector de su uso para alcanzar el equilibrio del eje intestino-hígado y el ecosistema intestinal, fundamentado este criterio en la regulación de los eventos demostrados que acontecen durante la afectación descrita del eje microbiota-intestino-hígado, tanto en la composición y diversidad de la MI, integridad de la barrera intestinal y alteraciones de la permeabilidad intestinal como en el hígado, eventos todos ocurridos en la EHGNA, que abre un nuevo camino y representa un desafío para los investigadores, expertos y la comunidad médico-científica.<sup>(16,43)</sup>

### Conclusiones

Existen argumentos sobre los cambios dinámicos que ocurren en el eje intestino-hígado, interrelación que interviene de forma clave en la patogenia de enfermedad de hígado graso no alcohólico, en especial la esteatohepatitis. Se destaca la participación de este eje en la disbiosis de la microbiota intestinal con todo su material genético (microbioma) y en el incremento de la permeabilidad del epitelio intestinal asociado a la composición microbiana. Estos aspectos no están esclarecidos en toda su extensión. El uso de probióticos de próxima generación para modular la microbiota intestinal ofrece resultados promisorios comprobados en la experimentación animal y en ensayos clínicos controlados y aleatorizados aún limitados.

### Referencias bibliográficas

1. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease A global public health in perspective. J Hepatology. 2019;70(3):531-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>

2. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, within emphasis on early life. *Microb Ecol Healthis.* 2015;26:26050. DOI: <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
3. Younossi ZM, Henry L. The Global Burden of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Arch Cub Gastroenterol.* 2020 [acceso 02/11/2020];1(1). Disponible en: <http://www.revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/10/32>
4. Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Targher G. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease: metanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(4):1388-9. DOI: [10.1002/hep.28584](https://doi.org/10.1002/hep.28584)
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
6. Younossi ZM, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Modtafa I, Buglianesi E, *et al.* Global Perspectives on Non alcoholic Fatty Liver Disease and Non alcoholic Steato hepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672-268. DOI:[10.1002/hep.30251](https://doi.org/10.1002/hep.30251)
7. Delgado HM, Garvía FI, García I. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. *Rev Hosp Inf Mex.* 2018 [acceso 21/10/2020];85(2):85-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju182e.pdf>
8. World Health Organization (WHO). Increase in childhood and adolescent obesity in four decades. News Release. Geneva: Representación WHO in London 2017 [acceso 21/10/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhoodand-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>
9. Poeta M, Pierrri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel).* 2017;4(8):66. DOI: [10.3390/children4080066](https://doi.org/10.3390/children4080066)
10. Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2019 [acceso 20/11/2020];16:235-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643227/>
11. Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, Vutetta L. Intestinal Microbiome Shifts, Dysbiosis, Inflammation, and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. *Front Microbiol.* 2018;9:61. DOI: [10.3389/fmicb.2018.00061](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00061)

12. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, *et al.* The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular mechanisms and strategies to manage. *Inter J Mol Sci.* 2020;21(21): 8351. DOI: [10.3390/ijm212118351](https://doi.org/10.3390/ijm212118351)
13. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52:1836-46. DOI: [10.1002/hep.2400](https://doi.org/10.1002/hep.2400)
14. Adolph TE, Grander C, Moschen AR, Tilg H. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease. *Trends Immunol.* 2018;39:712-23. DOI: [10.1016/j.it.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2018.05.002)
15. Tsai MC, Liu YY, Lin CC, Wang CC, Wu YJ, Yong CC, *et al.* Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Taiwan. *Nutrients.* 2020;12:820. DOI: [10.3390/nu12030820](https://doi.org/10.3390/nu12030820)
16. Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter? *Nutrients.* 2019;11(11):2837. DOI: [10.3390/nu11112837](https://doi.org/10.3390/nu11112837)
17. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:1038-48. DOI: [10.1016/j.metabol.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012)
18. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun.* 2018;3294. DOI: [10.1038/s41467-018-05470-4](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05470-4)
19. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome. A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:1835. DOI: [10.3389/fmicb.2018.01835](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835)
20. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, *et al.* Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535:376-81. DOI: [10.1038/nature18646](https://doi.org/10.1038/nature18646)
21. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: Causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondria.* 2006;6:1-28. DOI: [10.1016/j.mito.2005.10.004](https://doi.org/10.1016/j.mito.2005.10.004)
22. Castañeda C. La Microbiota Intestinal. En: Castañeda C, editor. *Microbiota intestinal humana y sus desafíos.* Quito: Edit El Siglo; 2020. p.9-27.
23. Fukul H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases.* 2019;12;7(4):58. DOI: [10.3390/diseases7040058](https://doi.org/10.3390/diseases7040058)

24. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass-prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1982 [acceso 03/11/2020];82(3):535-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6797866/>
25. Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(5):G413-G419. DOI: [10.1152/ajpgi.00361.2016](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00361.2016)
26. Arbillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558-77. DOI: [10.1016/j.jhep.2019.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003)
27. Wiest R, Arbillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in disease. *J Hepatol*. 2017 [acceso 15/11/2020];67:1084-1103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526488/>
28. Wen L, Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2017;147(7):1468S-1475S. DOI: [10.3945/jn.116.240754](https://doi.org/10.3945/jn.116.240754)
29. Sebastião MB, Duarte AB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol*. 2019;18(3):316-421. DOI: [10.1016/j.aohep.2019.04.006](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.006)
30. Puri P, Sanyal AJ. The Intestinal Microbiome in nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2018;22:121-32. DOI: [10.1016/j-cld.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j-cld.2017.08.009)
31. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion*. 2018;97:195-204. DOI: [10.1159/000481813](https://doi.org/10.1159/000481813)
32. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, *et al*. The severity of non alcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63:764-75. DOI: [10.1002/hep.28536](https://doi.org/10.1002/hep.28536)
33. Iino C, Endo T, Mikami K, Hasegawa T, Kimura M, Sawada N, *et al*. Significant decrease in *Faecali bacterium* among gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a large BMI and sex-matched population study. *Hepatol Int*. 2019;13:748-56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09987-8>
34. Kim HN, Joo EJ, Cheong HS, Kim Y, Kim HL, Shin H, *et al*. Gut Microbiota and Risk of Persistent Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *J Clin Med*. 2019;8(8):1089. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8081089>

35. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, Behling C, Belt PH, Borecki I, *et al.* Microbiome Signatures Associated with Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1109-22. DOI: <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.028>
36. Zhao Y, Zhou J, Liu J, Wang Z, Chen M, Zhou S. Metagenome of Gut Microbiota of Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Front Pediatr*. 2019;7:518. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00518>
37. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, Russo A, de Stefanis C, Gnani D. *et al.* Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017;65(2):451-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28572>
38. Arab JP, Arrese M, Shah VH. Gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Current concepts and perspectives. *Hepatol Res*. 2020;50(4):407-18. DOI: [10.1111/hepr.13473](https://doi.org/10.1111/hepr.13473)
39. Méndez-Sánchez N, Valencia-Rodríguez A, Vera-Barajas A, Abenavoli L, Scarpellini E, Ponciano-Rodríguez G, *et al.* The mechanism of dysbiosis in alcoholic liver disease leading to liver cancer. *Hepatoma Res*. 2020;6(5). DOI: [10.20517/2394-5079.2019-29](https://doi.org/10.20517/2394-5079.2019-29)
40. Wang L, Llorente C, Hartmann P, Yang AM, Chen P, Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *J Immunol Methods*. 2015;421:44-53. DOI: [10.1016/j.jim.2014.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.12.015)
41. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T. Intestinal microbiome as a novel therapeutic target for local and systemic inflammation. *Pharmacol*. 2019;199:164-72. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.006)
42. Mouzaki M, Loomba R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: Rationale and prospects for therapeutic intervention. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12. DOI: [10.1177/1756284819858470](https://doi.org/10.1177/1756284819858470)
43. Cho MS, Kim SY, Suk KT, Kim BY. Modulation of gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: pro-, pre-, syn-, and antibiotics. *J Microbiol*. 2018;56(12):855-867. DOI: [10.1007/s12275-018-8346-2](https://doi.org/10.1007/s12275-018-8346-2)

44. Haslam DB. Nonalcoholic steatohepatitis and the intestinal microbiota. *Hepatology*. 2016;65(2):401-3. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28864>
45. Moran-Ramos S, Lopez-Contreras BE, Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Arch Med Res*. 2017;48(8):735-53. DOI: [10.1016/j.arcmed.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.003)
46. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482(7384):179-85. DOI: [10.1038/nature10809](https://doi.org/10.1038/nature10809)
47. Ritze Y, Bárdos G, Claus A, Ehrmann V, Bergheim I. *Lactobacillus rhamnosus* GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One*. 2014;27;9(1): e80169. DOI: [10.1371/journal.pone.0080169](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080169)
48. Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(3):193-204. DOI: [10.1080/17474124.2019.1569513](https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1569513)
49. Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. The role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: A new insight into therapeutic strategies. *Nutrients*. 2019;11(11):2642. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/n11112642>
50. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Shruti Chhabra S, Satyavati R, Ashim D, *et al*. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000315. DOI: [10.1136/bmjgast-2019-000315](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000315)
51. Spacova I, Dodiya HB, Happel AU, Strain C, Vandenheuevel D, Wang X, *et al*. Future of Probiotics and Prebiotics and the Implications for Early Career Researchers. *Front Microbiol*. 2020;11:1400. DOI: [10.3389/fmicb.2020.01400](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01400)
52. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019; 25:716-29. DOI: [10.1038/s41591-019-0439-x](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x)
53. Lebeer S, Bron PA, Marco ML, van Pijkeren, JP, Motherway M, Hill C, *et al*. Identification of probiotic effect or molecules: present state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol*. 2019;49:217-23. DOI: [10.1016/j.copbio.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.10.007)

54. Castañeda Guillot C. Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación. Rev Cubana Pediatr. 2021 [acceso 15/11/2020];93(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312021000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000100013)
55. Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions with Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. Front Microbiol. 2020;11:219. DOI: [10.3389/fmicb.2020.00219](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00219)
56. Lin TZ, Shu CC, Lai WF, Tzeng CM, Lai HC, Lu CC. Investiture of next generation probiotics on amelioration of diseases – Strains do matter. Med Microecol. 2019;1-2:100002. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2019.100002>
57. Mondot S, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions through the meta-omics prism. Ann NY Acad Sci. 2016;1372(1):9-19. DOI: [10.1111/nyas.13033](https://doi.org/10.1111/nyas.13033)
58. Zhou K. Strategies to promote abundance of *Akkermansia muciniphila*, an emerging probiotics in the gut, evidence from dietary intervention studies. 2017;33:194-201. DOI: [10.1016/j.jff.2017.03.045](https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.03.045)
59. Ansaldo E, Slayden LC, Ching KL, Koch MA, Wolf NK, Plichta DR, *et al.* *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis. Science. 2019;364(6446):1179-84. DOI: [0.1126/science.aaw7479](https://doi.org/10.1126/science.aaw7479).

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.