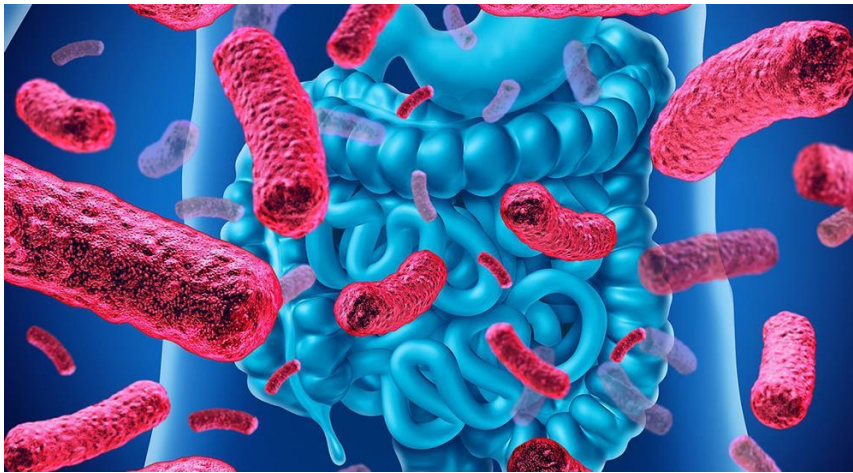




SÍNDROME DEL INTESTINO PERMEABLE: MECANISMOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS EN HUMANOS



Clara Palacios Fernández

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado, 2021



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

SÍNDROME DEL INTESTINO PERMEABLE: MECANISMOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS EN HUMANOS

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Revisión bibliográfica

Autora: Clara Palacios Fernández

Tutora: M^a Luisa Calonge Castrillo

Departamento de Fisiología

Sevilla, 21 de julio de 2021

RESUMEN

El organismo humano se encuentra a diario en contacto con sustancias potencialmente tóxicas y/o infecciosas, siendo el tracto gastrointestinal (TGI), debido a sus funciones y a su extensa superficie, la zona más expuesta y con mayor carga de antígenos. El TGI posee la capacidad de seleccionar, permitiendo el paso de los agentes beneficiosos y bloqueando el de las sustancias perjudiciales para la salud, gracias a su permeabilidad intestinal selectiva. En condiciones normales, una barrera intestinal sana evita la entrada de elementos nocivos hacia el medio interno. Sin embargo, nuevos hábitos de vida, un estrés continuado, una dieta desequilibrada, el alcohol o el uso excesivo de antibióticos y otros fármacos pueden alterar la composición de la microbiota intestinal, fundamental en el mantenimiento de la homeostasis y la función de barrera del intestino, conduciendo a un aumento de la permeabilidad intestinal y causando lo que conocemos como “síndrome del intestino permeable”.

La hiperpermeabilidad intestinal puede permitir la entrada de agentes tóxicos a través de las uniones del epitelio intestinal, que pasan al torrente sanguíneo y afectan a diversos órganos y sistemas. Así, el síndrome del intestino permeable y la disfunción de la barrera intestinal van a estar asociados a enfermedades tanto intestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable, como extra-intestinales, incluyendo: la insuficiencia cardíaca, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad celíaca.

Dada la relación entre la permeabilidad intestinal y numerosas enfermedades, es conveniente buscar una buena estrategia terapéutica para evitar o disminuir el aumento de la permeabilidad intestinal.

Palabras clave: “leaky gut”, “intestinal permeability”, “tight junctions”, “gut microbiota”, “intestinal barrier

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
COMPONENTES DE LA BARRERA INTESTINAL	4
UNIONES INTERCELULARES DEL EPITELIO INTESTINAL	9
UNIONES ESTRECHAS O TIGHT JUNCTIONS (TJs)	9
UNIONES ADHERENTES (AJ)	11
DESMOSOMAS	11
UNIONES COMUNICANTES (GAP)	11
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
SÍNDROME DEL INTESTINO PERMEABLE	14
FACTORES QUE MODIFICAN LA PERMEABILIDAD INTESTINAL	15
DISBIOSIS	15
INFECCIONES	18
ANTIBIÓTICOS Y OTROS FÁRMACOS	19
ALCOHOL	20
ESTRÉS	21
DIETA	22
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL	24
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	25
SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE	26
OBESIDAD	27
NASH y NAFLD	27
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA	28
ENFERMEDAD CELÍACA	28
DIABETES MELLITUS TIPO 1.....	29
ESTRATEGIAS PARA MEJORAR NUESTRA PERMEABILIDAD INTESTINAL.....	30
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano se expone a diario a sustancias potencialmente nocivas y a agentes infecciosos que pueden dañar el equilibrio entre la salud y la enfermedad. Una de las zonas donde se recibe mayor carga de antígenos es el tracto gastrointestinal debido a la función que realiza y a la gran superficie que presenta en contacto con el mundo exterior, unos 250 metros cuadrados (Salvo-Romero et al., 2015).

La luz del tracto intestinal presenta un microambiente diverso donde prosperan más de 1000 especies de bacterias, que constituyen la microbiota o flora intestinal, la cual realiza importantes funciones para mantener la homeostasis del organismo, pero representa una continua amenaza con la capacidad de desarrollar inflamación local y sistémica (Boulangé et al., 2016).

El tracto gastrointestinal además de desarrollar funciones digestivas a través de la digestión y absorción de nutrientes, el transporte de agua y electrolitos y la secreción de agua y proteínas hacia la luz intestinal, presenta una función de defensa para evitar que las sustancias nocivas ingresen hacia el medio interno. Estas dos funciones de digestión y defensa se realizan gracias a la estructura anatómica de la mucosa intestinal, concretamente a la barrera intestinal, y ambas trabajan y se coordinan para prevenir procesos de infección y de inflamación (Ohland and MacNaughton, 2010).

La barrera intestinal forma un complejo de múltiples capas, que forman una barrera “física” y una barrera “funcional”, incluyendo procesos físicos, bioquímicos e inmunológicos. La interacción de ambas barreras permite el mantenimiento de la homeostasis intestinal (Bischoff et al., 2014), es capaz de discriminar entre microorganismos comensales (beneficiosos para el hospedador) y patógenos y además, organiza la tolerancia inmune, fundamental para evitar el desarrollo de procesos alérgicos (Rescigno, 2011).

En condiciones normales, una barrera intestinal intacta evita la transmisión de patógenos, sustancias pro-inflamatorias y antígenos hacia el medio interno. Sin embargo, una falta de integridad intestinal propicia su entrada y podría llegar a desencadenar una enfermedad o inflamación (Fukui, 2016).

La disfunción de la barrera epitelial intestinal y el aumento de la permeabilidad da como resultado un “intestino permeable” y se han asociado con el desarrollo de enfermedades de carácter intestinal como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad hepática alcohólica, el hígado graso no alcohólico y la

esteatohepatitis, la cirrosis hepática, enfermedades del colágeno, y otras enfermedades no intestinales como la diabetes mellitus, alergias alimentarias y enfermedades del SNC. Por todo ello, estos trastornos están considerados por algunos autores “síndromes del intestino permeable” (Fukui, 2016).

COMPONENTES DE LA BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal constituye la interfaz entre el medio externo y el interno (Schultz and Keita, 2020) y está formada por diversos componentes físicos, celulares y químicos que contribuyen a su función de barrera inmunológica y como órgano fisiológico (Figura 1) (Vancamelbeke and Vermeire, 2017).

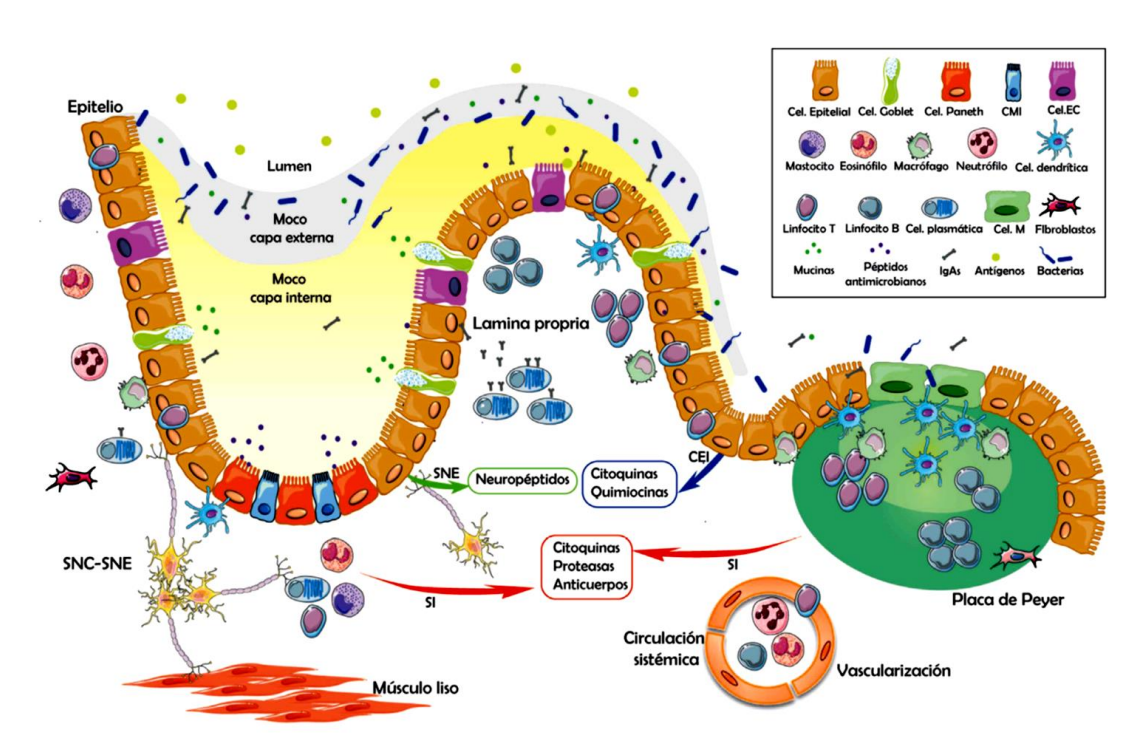


Figura 1. Composición de la barrera intestinal. SNC: Sistema Nervioso Central; SNE: Sistema Nervioso Entérico; SI: Sistema Inmunitario; CEI: Célula Epitelial Intestinal; CMI: Célula Madre Intestinal; Cel. EC: célula enterocromafín; IgAs: IgA secretora (Modificada de Salvo-Romero et al., 2015).

La primera línea de defensa del tracto gastrointestinal se encuentra en la **propia luz intestinal** donde se produce una degradación de microorganismos y antígenos por acción de las secreciones gástricas, pancreáticas y por la bilis. Las enzimas digestivas, entre ellas, proteasas, lipasas, amilasas y nucleasas hacen de barrera a aquellos microorganismos que proceden de la

dieta pues destruyen su pared celular (Salvo-Romero et al., 2015). Además, las bacterias comensales compiten con las patógenas por el alimento, metabolizan proteínas y glúcidos complejos, sintetizan vitaminas y producen una gran cantidad de productos metabólicos que median la interacción entre el epitelio y el sistema inmune y producen sustancias antimicrobianas, inhibiendo la colonización por patógenos (Camilleri et al., 2020).

En segundo lugar, nos encontramos con el **microclima** que constituye el moco, secretado fundamentalmente por las células caliciformes o células Goblet. La organización del moco varía a lo largo del intestino. En el intestino delgado, el moco forma una capa fina y discontinua, lo cual facilita la absorción de nutrientes, mientras que en el intestino grueso presenta dos capas, una capa interna de agua sin agitar, el glucocáliz, en la cual no hay bacterias y una capa de moco externa que separa físicamente la luz intestinal del epitelio, es el hábitat natural de las bacterias comensales pero limita la entrada de la microbiota hacia el lado apical del epitelio y proporciona protección (Rescigno, 2011).

El principal componente del moco es agua (más del 98%) y el resto mucinas, glicoproteínas altamente glicosiladas. Se han identificado más de 18 glicoproteínas de tipo mucina expresadas por humanos (Ohland and MacNaughton, 2010). Las transmembranales de los enterocitos forman el glucocáliz o capa interna. En la capa externa predomina la MUC2, tanto en el moco del intestino delgado como en el del grueso, cuya expresión es esencial para la prevención de enfermedades (Vancamelbeke and Vermeire, 2017).

Además, el moco contiene inmunoglobulina A secretora (IgAs), uno de los anticuerpos más abundantes en las secreciones mucosas sintetizada por células plasmáticas de la lámina propia y productos antimicrobianos (AMP) secretados por las células Paneth. Entre ellos, defensinas (importantes también en la conformación de la respuesta inmunitaria adaptativa) péptidos trébol (*trefoil factor family*, TFF), catelicidinas y ribonucleasas, que se encargan de reforzar la separación física de la microbiota formando un gradiente desde el epitelio al lumen (Vancamelbeke and Vermeire, 2017).

Por último, el **epitelio intestinal** con sus uniones ocluyentes es el componente más importante de la barrera intestinal, y separa la microbiota de las células inmunitarias subyacentes formando una barrera epitelial (Liu et al., 2020). Está compuesto por una monocapa de células epiteliales especializadas y polarizadas que se renuevan cada 3 a 5 días. En las criptas se localizan las células madre pluripotentes que se dividen continuamente y se diferencian a medida que migran hacia la punta de la vellosidad, generando los distintos tipos de células del

epitelio (Fig.2): enterocitos, células Goblet, células enteroendocrinas y células M o permanecen en las criptas: células Paneth. Las células epiteliales son capaces de fagocitar bacterias y pueden neutralizar toxinas bacterianas. Expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs “pattern recognition receptors”) que reconocen a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMs “pathogen associated molecular patterns”) presentes en los microorganismos patógenos. Deben estar sometidos a controles muy estrictos para evitar una estimulación inmune y una inflamación inadecuadas. Entre los PRRs se incluyen los “Toll like receptors” (TLRs) y proteínas con dominios de oligomerización de nucleótidos (NODs). Cuando se estimulan activan mecanismos de defensa mediante el aumento de la secreción de péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas (Fang and Polk, 2011).

- Los enterocitos son el tipo más numeroso de células del epitelio del intestino delgado y su función esencial reside en realizar las últimas etapas de la digestión de los nutrientes y su transporte o absorción al medio interno, también participan en la secreción de los solutos y agua a la luz intestinal. Además, intervienen en el mantenimiento de la barrera física epitelial y en la defensa inmunológica ya que endocitan antígenos, los degradan en los lisosomas y los unen a los complejos de histocompatibilidad MHCII para presentarlos a las células T (Salvo-Romero et al., 2015).

En el intestino grueso las células absortivas (absorben algunos nutrientes como vitaminas hidrosolubles) son conocidas como colonocitos, que además segregan agua e iones (Said, 2011).

- Las células Paneth sintetizan péptidos antimicrobianos (AMP), como las alfa-y beta-defensinas, la lisozima C, las fosfolipasas y las proteínas Reg 3, imprescindibles para la defensa contra patógenos. Estos péptidos antimicrobianos se unen a componentes de la pared de las bacterias, como el peptidoglucano de las bacterias Gram-positiva o el lipopolisacárido (LPS) de las Gram-negativa. El intestino grueso carece de células Paneth, por lo que el contenido de sustancias antimicrobianas es menor (Okumura and Takeda, 2017).
- Las células Goblet o caliciformes secretan mucinas y otras sustancias que constituyen el moco, que sirve para lubricar y proteger la superficie epitelial del intestino. Después de la MUC2, el producto más abundante producido por las células Goblet es el factor trébol o TFF3, que aumenta la viscosidad y la estabilidad de la red de mucina e interviene en la respuesta inmune innata mediada por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) (Okumura and Takeda, 2017). También actúan como células presentadoras de antígenos, suministrando antígenos lumbinales a las células dendríticas y promoviendo el desarrollo de

las células T. Se ha sugerido que la captación de antígenos por las células dendríticas puede estar implicada en el desarrollo de la tolerancia a los antígenos de los alimentos. La proporción de células Goblet aumenta desde el duodeno (4%) al colon distal (16%), de la misma forma que los microorganismos de la microbiota (Knoop and Newberry, 2018).

- Las células enteroendocrinas secretan varias hormonas intestinales que regulan la motilidad intestinal, el apetito, el metabolismo y la barrera intestinal. Además, la colecistocinina, el péptido parecido al glucagón 1 y 2 y la serotonina pueden afectar directa o indirectamente a la inmunidad, al regular la diferenciación y producción de citocinas y controlar la activación de los macrófagos (Steinert et al., 2017).
- Las células M cubren las placas de Peyer en el intestino delgado y desempeñan un importante papel en la monitorización de las moléculas presentes en la luz intestinal y en la captación de antígenos (Takiishi et al., 2017).
- Las células “tuft” o en mechón son quimiosensitivas y esenciales para protegernos de los helmintos. Utilizan su vía de señalización del gusto para responder a los parásitos mediante la secreción de interleucinas y la estimulación de la diferenciación de células Goblet y de más células en mechón (Gerbe et al., 2016).

Debajo del epitelio intestinal, reside la **lámina propia** que contiene células inmunitarias innatas y adaptativas incluyendo, entre otras, macrófagos, linfocitos T reguladores, linfocitos B, neutrófilos, células dendríticas, células plasmáticas y mastocitos, proporcionando protección frente a microorganismos que penetran el epitelio. Los linfocitos T intraepiteliales y las células dendríticas forman una red bajo el epitelio y emiten prolongaciones entre las células epiteliales, a las que se unen mediante uniones ocluyentes para mantener el sellado epitelial (Fig. 2) (Schoultz and Keita, 2020).

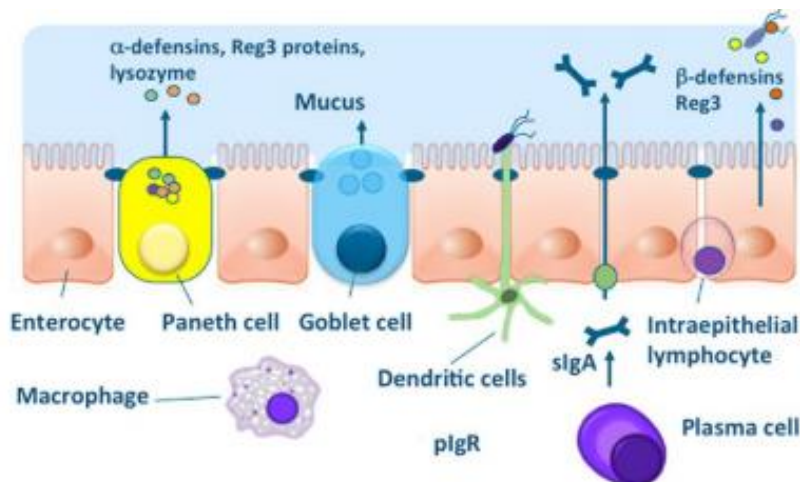


Figura 2. Elementos celulares y moléculas de la barrera intestinal (Bischoff et al., 2014).

Como ya hemos descrito, el epitelio intestinal actúa como una barrera para prevenir el paso de microorganismos, antígenos extraños y toxinas. Sin embargo, también actúa como un filtro selectivo, permitiendo el paso de agua, electrolitos y moléculas hacia el interior. Esto se consigue dotando al epitelio de permeabilidad selectiva que puede realizarse por dos vías principales (Fig. 3):

- La vía transcelular se asocia con el transporte selectivo de solutos e iones a través de las células epiteliales, por lo que deben atravesar las dos membranas celulares, la apical o luminal y la basolateral. Las sustancias hidrosolubles de pequeño tamaño utilizan canales, transportadores y bombas o ATPasas, dispuestos de forma que aseguran el transporte unidireccional: absorción o secreción. Las moléculas de gran tamaño atraviesan el epitelio por transcitosis, lo que implica un proceso endocítico en una de las membranas y exocítico en la otra (Groschwitz and Hogan, 2009).
- La vía paracelular está asociada con un movimiento pasivo a través de los espacios entre las células vecinas, lo que implica que deben atravesar las uniones intercelulares. Es menos selectivo, está limitado por el tamaño y por la carga, de forma que en condiciones normales, las macromoléculas no pueden atravesar por esta ruta (Groschwitz and Hogan, 2009).

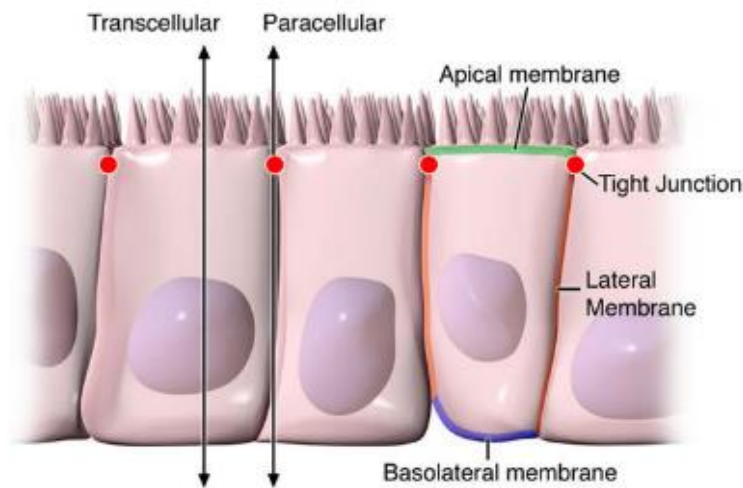


Figura 3. Vías de permeabilidad epitelial. La ruta transcelular se asocia con el paso de soluto o agua a través de las células epiteliales y la ruta paracelular el movimiento entre las células epiteliales regulado por las uniones estrechas (TJ) (Groschwitz and Hogan, 2009).

UNIONES INTERCELULARES DEL EPITELIO INTESTINAL

Para que las células formen un epitelio se requiere la unión entre ellas y con la membrana basal. Las uniones intercelulares se clasifican en tres grupos funcionales (Fig. 4): uniones estrechas u ocluyentes (*tight junctions*, *TJs*) que separan el medio externo del interno y dan polaridad al epitelio; uniones de anclaje (*adherens junctions*, *AJs*) y desmosomas, que dan fuerza al epitelio y uniones Gap o comunicantes (Groschwitz and Hogan, 2009).

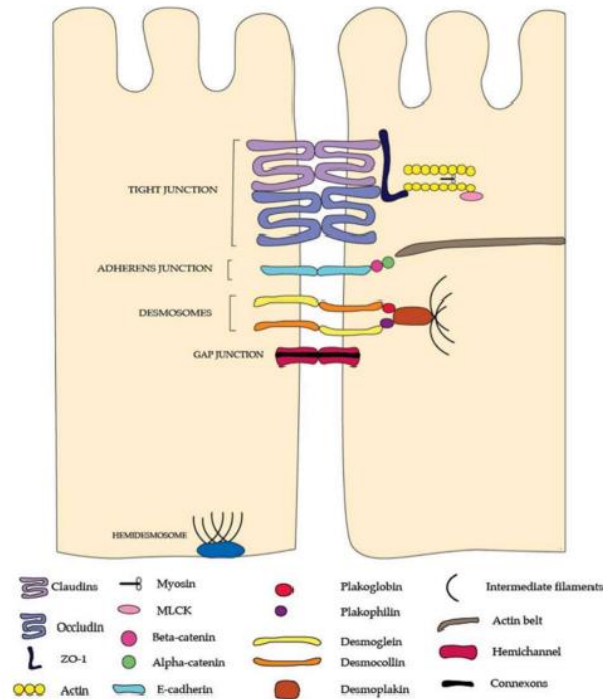


Figura 4. Uniones intercelulares del epitelio intestinal: uniones estrechas (“tight junction”, TJ), uniones adherentes (“adherens junction”, AJ), desmosomas (“desmosomes”) y uniones comunicantes (“Gap junction”, GAP) (Lee *et al.*, 2018).

UNIONES ESTRECHAS O TIGHT JUNCTIONS (TJs)

Las TJs se generan por el ensamblaje de múltiples proteínas ubicadas en la parte apical del epitelio entre las células vecinas y controlan la permeabilidad de la vía de transporte paracelular, restringiendo el paso de iones y solutos. Además, mantienen la polaridad de las células epiteliales, al evitar el paso de las moléculas (lípidos y proteínas) de la membrana apical a la basolateral y viceversa, por lo que las TJs tienen una función muy importante en el establecimiento de la barrera intestinal. Constan de proteínas transmembrana integrales que incluyen la ocludina, tricelulina, claudinas y moléculas de adhesión de unión (JAM) y de proteínas periféricas conocidas como *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2, ZO-3), las cuales se unen a los filamentos de actina (Lee *et al.*, 2018).

1. **Ocludina.** La ocludina es importante para el ensamblaje y mantenimiento de las uniones estrechas. Presenta cuatro dominios transmembrana y dos bucles extracelulares y su localización está regulada por la fosforilación: cuando está fosforilada se localiza principalmente en la membrana, regulando la estabilidad y la permeabilidad de las TJ y, cuando es desfosforilada, se encuentra principalmente en el citoplasma (Lee et al., 2018).
2. **Claudina.** Las claudinas son responsables de la regulación de la selectividad del tamaño y carga del espacio paracelular. La familia de las claudinas está formada por 26 proteínas integrales. Presenta cuatro dominios transmembrana y dos bucles extracelulares que forman las hebras de las TJs. Al igual que las ocludinas, están reguladas por fosforilación específica en residuos de Ser y Thr (Lee et al., 2018).
3. **JAM.** Las JAM son una subfamilia de inmunoglobulinas expresadas por células epiteliales y endoteliales. Dichas proteínas se asocian lateralmente a otras en los contactos intercelulares para facilitar el ensamblaje y la formación de uniones estrechas funcionales y polarizadas. Están implicadas principalmente en la regulación de la permeabilidad intestinal y en la inflamación (Salvo-Romero et al., 2015).
4. **Tricelulina.** La proteína tricelulina se encuentra en los contactos intercelulares de tres células adyacentes y ayuda a la formación y estabilización de la barrera intestinal actuando frente al paso de macromoléculas (Salvo-Romero et al., 2015).
5. **Zonula occludens, ZO.** Son proteínas citoplasmáticas que unen a las proteínas transmembranarias de las uniones estrechas con las fibras de acto-miosina del citoesqueleto. Estas proteínas periféricas (ZO-1, ZO-2, ZO-3) regulan, forman y estabilizan la adhesión de las TJ, son esenciales en la permeabilidad celular y también en la transmisión de señales desde las uniones hacia el interior celular (Salvo-Romero et al., 2015).

Las proteínas de las uniones estrechas están altamente reguladas, lo cual es fundamental para el mantenimiento de la integridad de la barrera normal. Las células epiteliales del intestino proliferan y se renuevan rápidamente, y es esencial que las proteínas de las uniones estrechas estén reguladas para evitar cualquier efecto deletéreo sobre la integridad de la barrera. Son capaces de adaptarse a las diferentes demandas de las células, sellando, abriendo y manteniendo el transporte paracelular bajo diferentes condiciones fisiológicas y patológicas (Harhaj and Antonetti, 2004).

La regulación es compleja y realizada por múltiples proteínas y vías de señalización, como proteínas quinasas C, A y G (PKC, PKA y PKG), fosfatasa, quinasa de la cadena ligera de la miosina ("Myosin light-chain kinase", MLCK) y proteínas quinasas activadas por mitógenos ("Mitogen-

activated protein kinase”, MAPK) y la vía fosfatidilinositol-3 kinasa (“phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B/Akt”, PI3K/Akt). La fosforilación de la ocludina es responsable de abrir y sellar las uniones estrechas (Rescigno, 2011).

La plasticidad de las TJs es esencial para las funciones gastrointestinales, la renovación epitelial y la morfogénesis. En condiciones fisiológicas normales, con la permeabilidad intestinal controlada se mantiene la tolerancia y la homeostasis. Pero cualquier defecto en la barrera con las TJs abiertas de forma desregulada y prolongada, puede permitir el paso de antígenos de la dieta o microbianos, situación que se conoce como “Síndrome de intestino permeable” (Hollander and Kaunitz, 2020).

UNIONES ADHERENTES (AJ)

Las uniones adherentes participan en la regulación de la adhesión entre células adyacentes, mediante moléculas de adhesión transmembrana de la superfamilia de las cadherinas y cateninas y de complejos proteicos asociados a estas, que conectan con el citoesqueleto de actina. Las AJ se localizan en la membrana lateral debajo de las TJ y son necesarias para el ensamblaje y mantenimiento de las uniones estrechas. La E-cadherina es una de las isoformas principales de cadherina en los tejidos epiteliales y participa en procesos celulares, en la proliferación celular, en el establecimiento de la polaridad celular y en la remodelación del citoesqueleto de actina (Capaldo et al., 2014).

DESMOSOMAS

Los desmosomas son uniones intercelulares que aportan, al igual que las anteriores, fuerzas de adhesión entre las células, sin embargo, se anclan en el citoplasma a los filamentos intermedios. Están compuestos principalmente por desmocolinas, desmogleina y cadherinas desmosómicas, cada una con varias isoformas. Además de su función estructural, actúan como centros de señalización intracelular (Capaldo et al., 2014).

UNIONES COMUNICANTES (GAP)

Las uniones comunicantes están formadas por 6 proteínas transmembrana llamadas conexinas y permite la comunicación entre las células, realizando una función esencial en el desarrollo, crecimiento y diferenciación de las células epiteliales y, al estar asociada a las uniones estrechas y adherentes, ayudan a mantener la función de barrera (Salvo-Romero et al., 2015).

OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica actualizada del “Síndrome del intestino permeable”. Para ello, y tras analizar la composición de la barrera intestinal (ver introducción), realizaremos un estudio para:

- Conocer en profundidad en qué consiste el síndrome del intestino permeable y la disbiosis intestinal.
- Entender los posibles factores que influyen en la alteración de la permeabilidad del intestino.
- Analizar la relación de la hiperpermeabilidad intestinal con trastornos intestinales y extra-intestinales.
- Examinar las posibles soluciones para mejorar la permeabilidad intestinal.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se han consultado diversas fuentes.

En primer lugar, se han empleado artículos científicos y revisiones bibliográficas a través del catálogo Fama+ de la Universidad de Sevilla en bases de datos como PUBMED y SCIEDIRECT (ELVESIER). Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron: “leaky gut”, “intestinal permeability”, “tight junctions”, “gut microbiota”, “intestinal barrier”. Se han seleccionado las revisiones publicadas en los últimos 10 años en revistas de reconocido prestigio, y los artículos cuyas aportaciones originales son interesantes para el tema en estudio.

Además, se han consultado **numerosas** páginas web **de asociaciones y fundaciones relacionadas con el tema, entre ellas, Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), Asociación Española de Gastroenterología (AEG),** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (<https://www.mscbs.gob.es>), **World Health Organization(WHO)** y **otras páginas web** certificadas (“Mayo Clinic”, “Mejor con Salud” y “Harvard Health Publishing”).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SÍNDROME DEL INTESTINO PERMEABLE

La permeabilidad intestinal se define como el paso no mediado a través del epitelio intestinal de moléculas hidrófilas de tamaño mediano que se produce a favor de un gradiente de concentración (France and Turner, 2017). Un aumento de la permeabilidad intestinal es un signo de una barrera intestinal perturbada (Binienda et al., 2020).

Las alteraciones en la permeabilidad de la barrera intestinal pueden ocasionar graves trastornos gastrointestinales y no intestinales. De hecho, un aumento de la permeabilidad del intestino debido a cambios en el funcionamiento y/o en los niveles de expresión de las proteínas de las TJ provoca el síndrome del intestino permeable (“leaky gut syndrome” o LGS). Según la hipótesis del LGS, la hiperpermeabilidad intestinal puede permitir la entrada de microorganismos nocivos, toxinas o partículas de alimentos no digeridos a través de las uniones del epitelio intestinal, llegando al torrente sanguíneo y pudiendo afectar a los sistemas hormonal, inmunitario, nervioso, respiratorio o reproductor (Obrenovich, 2018). Esta hiperpermeabilidad provoca que nuestro cuerpo, en primer lugar, genere una respuesta inmune ante el ataque de un material extraño creando anticuerpos y, en consecuencia, desencadene respuestas locales y sistémicas (Fig.5) (Perkins, 2019), provocando una variedad de signos y síntomas como migrañas, artritis, fatiga, hinchazón abdominal, diarrea, lesiones cutáneas, infecciones urinarias y vaginales de repetición, entre otras (Durantez and Gómez, 2018).

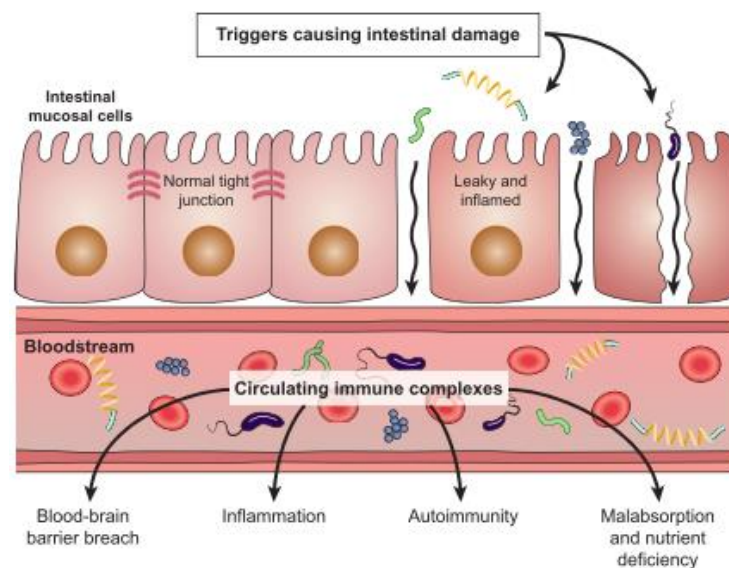


Figura 5. Cambios producidos tras el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal. La alteración de la barrera de la mucosa conlleva la entrada sistémica de productos inflamatorios e inmunorreguladores nocivos y respuestas inflamatorias locales y sistémicas (Perkins, 2019).

FACTORES QUE MODIFICAN LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

Todos tenemos cierto grado de intestino permeable ya que esta barrera no es completamente impenetrable. Algunas personas pueden tener una predisposición genética y ser más sensibles a cambios en el sistema digestivo. Sin embargo, nuestro ADN no es el único culpable (Campos, 2019). La vida moderna, el estrés, una dieta desequilibrada e incluso los medicamentos afectan a la composición de nuestra microbiota lo que conduce a un aumento posterior de la permeabilidad intestinal, causando el síndrome del intestino permeable (La Rosa et al., 2018). En primer lugar analizaremos los efectos de la disbiosis sobre la permeabilidad intestinal de algunas infecciones, de los antibióticos y otros fármacos, del alcohol y de la dieta.

DISBIOSIS

El intestino humano presenta una alta concentración de bacterias llamada microbiota intestinal. Al menos, contiene 1000 especies bacterianas, de las cuales de 150 a 500 se encuentran sólo en el colon. Estas bacterias viven en simbiosis con el hospedador, así se han atribuido varias funciones a la microbiota relacionadas con la regulación de la fisiología del huésped, incluyendo el control de la proliferación de bacterias patógenas, la estimulación del sistema inmunológico, la producción de ácidos grasos de cadena corta, que modulan el sistema inmune del hospedador y sirven como fuente de carbono para los colonocitos, y la fermentación de aminoácidos y glucosacáridos (Tomasello et al., 2016).

Las interacciones dinámicas entre la microbiota intestinal y el sistema inmune son muy importantes para mantener la homeostasis intestinal e inhibir la inflamación, así como para comprender la importancia de la disbiosis (un desequilibrio en la composición de la microbiota) en el desarrollo de determinadas enfermedades humanas (Yoo et al., 2020).

Dentro de las miles de especies bacterianas identificadas en el intestino humano sano, el 90% pertenecen a *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*, y presentan una elevada biodiversidad. El filo *Bacteroidetes* es uno de los grupos más predominantes del intestino y las bacterias, que son anaerobias y aerobias no formadoras de esporas y Gram negativa son conocidas por digerir polisacáridos complejos resistentes a las enzimas digestivas del huésped. La degradación de estos carbohidratos libera ácidos grasos de cadena corta ("Short-Chain Fatty Acids", SCFAs) como el acetato, propionato y butirato, implicados, entre otras funciones, en la estimulación del sistema inmune, debido a su propiedad antiinflamatoria, y en la regulación del crecimiento de las células epiteliales intestinales. Aunque el género *Bacteroides* presente normalmente un papel beneficioso para el huésped,

por ejemplo, *B. fragilis*, si atraviesa la mucosa intestinal y llega al torrente sanguíneo puede estar implicado en abscesos abdominales y sepsis. El filo *Firmicutes* lo componen bacterias anaerobias obligatorias y facultativas, la mayoría Gram-positiva y formadoras de esporas. La clase más representativa es *Clostridia*, que contribuye al mantenimiento de las células epiteliales intestinales. Las especies de estos grupos liberan butirato, promoviendo la salud epitelial intestinal. Sin embargo, especies de esta clase como son *C. perfringens*, *C. tetani* y *C. difficile*, actúan como patógenos. El filo *Actinobacteria* está compuesto por bacterias aerobias y anaerobias Gram-positiva, predomina el género *Bifidobacteria* y dentro de éste, ciertas especies como *B. longum* tienen efectos probióticos y funciones defensivas. El filo *Proteobacteria* abarca una variedad de bacterias Gram-negativa y su prevalencia puede servir, según ciertas investigaciones, como un posible diagnóstico de disbiosis. Entre ellas, la familia *Enterobacteriaceae* contienen patógenos como *Escherichia coli* y *Klebsiella ssp.*, aunque normalmente en baja abundancia (Asociación Española de Gastroenterología, 2021).

La composición de la microbiota cambia continuamente a lo largo de la vida y son muchos los factores que influyen en dicha composición. Así, varía según: el tipo de nacimiento, bien sea por el canal vaginal o por cesárea; el tipo de alimentación infantil: lactancia materna o leche artificial y depende de factores como la dieta, la edad, los genes, la temperatura, los fármacos ingeridos, la respuesta del sistema inmunológico, concretamente de las células T y B y el estrés ambiental, físico y psicológico (Parekh et al., 2015).

Cualquier perturbación de la eubiosis intestinal produce un desequilibrio cuantitativo y/o cualitativo de la microbiota intestinal que se conoce como disbiosis. Así, este desequilibrio de la microbiota intestinal, produce una alteración de las uniones estrechas intercelulares (TJ), que permite el acceso de patógenos y toxinas (lipopolisacáridos bacterianos, LPS). Además, induce la estimulación del tejido linfático asociado a la mucosa ("Mucosal Associated Lymphatic Tissue" o MALT) con la activación de la cascada inflamatoria (leucocitos, citoquinas, TNF- α), el establecimiento de un proceso de inflamación crónico (Figura 6) y, en consecuencia, el daño tisular masivo (Cappello et al., 2019).

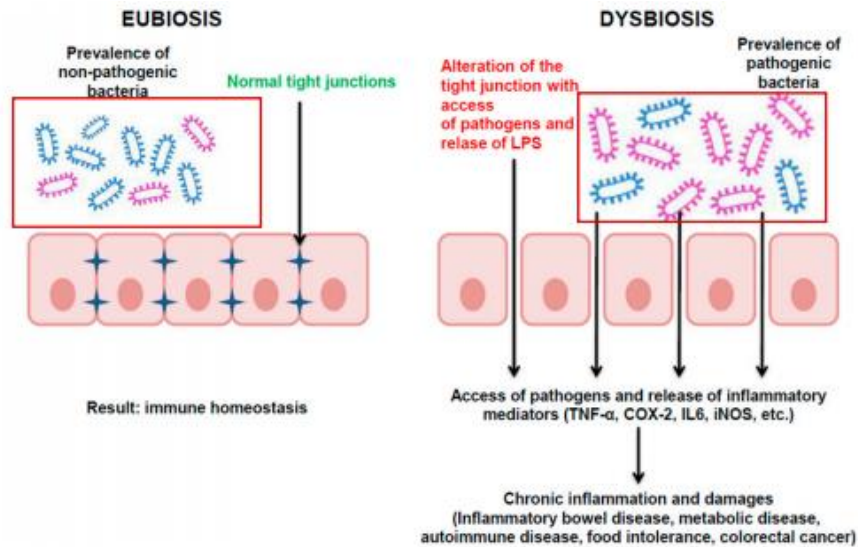


Figura 6. Delicado equilibrio entre eubiosis y disbiosis. La eubiosis es la situación en la que prevalecen las bacterias no patógenas (color azul) y la disbiosis se define como una alteración de la composición de la microbiota con predominio de las bacterias patógenas, representadas en color morado (Cappello et al., 2019).

Una microbiota disbiótica puede estar producida por:

- El aumento de patobiontes (miembros de la microbiota comensal con potencial para causar patología), entre ellos, el aumento del filo *Proteobacteria* con géneros considerados patológicos como *Escherichia* (*E.coli* se considera adherente-invasiva), *Vibrio*, *Yersinia*, *Helicobacter* y *Salmonella* y el filo *Proteobacteria* y su familia *Enterobacteriaceae*.
- La disminución de comensales como pueden ser *Clostridium* grupo IV y XIVa (*C. scindens* tienen un papel protector sobre la infección por *C.difficile*), *Bacteroides*, *Bifidobacterium* o *Faecalibacterium prausnitzii*. Sin embargo, una disminución de estas bacterias comensales no siempre se asocia a una patología.
- La reducción de la diversidad, es decir, una reducción de especies bacterianas en un mismo lugar. Aun así, una mayor diversidad no siempre implica una mayor salud (Asociación Española de Gastroenterología, 2021).

Recientemente, en los estudios sobre la microbiota intestinal se ha demostrado la estrecha relación entre la microbiota intestinal y las funciones intestinales. Además, se evidencia con mayor claridad el nexo existente del síndrome del intestino permeable con una microbiota alterada, sobre todo en aquellos pacientes que presentan sintomatologías propias de patologías intestinales (Bischoff et al., 2014).

Así mismo, se ha asociado la disbiosis y el intestino permeable con varios trastornos extra-intestinales como, la obesidad, , la insuficiencia cardíaca, la depresión y la enfermedad de Alzheimer, entre otros (Luca et al., 2019). Por tanto, la microbiota y la permeabilidad intestinal representan un nuevo abordaje en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades (Fukui, 2016).

INFECCIONES

Las infecciones también pueden desempeñar un papel en la alteración de la barrera intestinal. Un ejemplo de ello es una bacteria Gram-negativa, *Helicobacter pylori*, que infecta el estómago humano. Dicha bacteria es conocida por aumentar la permeabilidad intestinal debido a la redistribución de la proteína ZO-1 de la TJ (Fedwick et al., 2005).

Asimismo, se ha comprobado que los bacteriófagos, que generalmente no se consideraban patógenos para los mamíferos, pueden tener cierto impacto en el intestino permeable (Mu et al., 2017). El efecto patológico de dichos bacteriófagos se manifestó como un aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación de componentes y productos bacterianos. Dicha translocación es considerada como uno de los principales desencadenantes de diversas enfermedades polietiológicas asociadas a la inflamación crónica y al intestino permeable. No existen pruebas de que estas distintas patologías sean contagiosas. Sin embargo, debido a la posible asociación de los bacteriófagos con el intestino permeable, se cree que puede ser causado por fagos que se encuentran en el microambiente intestinal al cual los humanos están continuamente expuestos. Puede considerarse que la infección de la microbiota por bacteriófagos representa un nuevo grupo de enfermedades virales de los mamíferos. Aun así, deberán llevarse a cabo más estudios para confirmar el efecto del bacteriófago en la microbiota intestinal y evaluar sus implicaciones en las diferentes patologías humanas (Tetz and Tetz, 2016).

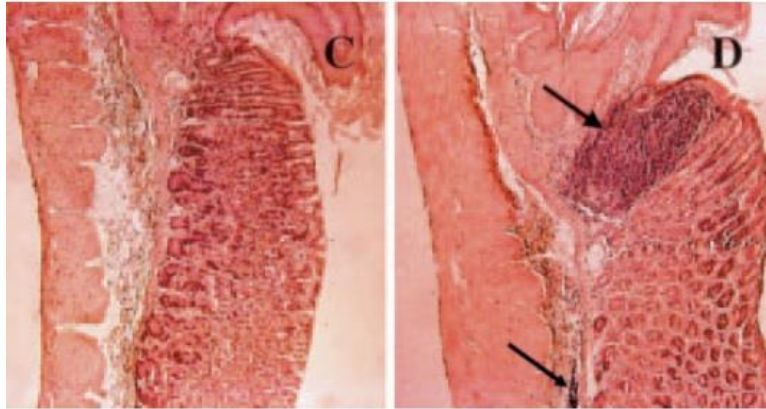


Figura 7. *Helicobacter pylori* SS1 causa inflamación y aumenta la permeabilidad intestinal en ratones. Los animales no infectados no mostraron signos histológicos de inflamación (C) mientras que los animales infectados por *H. pylori* tenían células inflamatorias entre la mucosa glandular y no glandular (flecha mayor) y en las regiones submucosas (flecha menor) del estómago (D) (Fedwick et al., 2005).

ANTIBIÓTICOS Y OTROS FÁRMACOS

La microbiota intestinal también puede verse afectada por el uso de antibióticos u otros fármacos. Un estudio sobre el efectos de los antibióticos con diferentes modos de acción sobre la composición de la microbiota humana demostró que el tratamiento con antibióticos podía hacer aumentar o disminuir ciertas especies de la microbiota intestinal (Pérez-Cobas et al., 2013). La alteración de la composición de la microbiota intestinal depende de la clase de antibiótico administrada, pues cada una tiene distintas propiedades y sistemas de excreción; del período de exposición, de la dosis, de su acción farmacológica o de las bacterias diana (Figura 8) (Rinninella et al., 2019).

Los macrólidos son uno de los antibióticos más usados en niños y adultos y se demostró que el consumo de estos, durante un tiempo prolongado, en niños condujo a una alteración en la microbiota intestinal, que disminuyó *Actinobacteria* y aumentó *Bacteroides* y *Proteobacteria*. Por otro lado, la claritromicina, el primer antibiótico utilizado para erradicar *Helicobacter pylori*, mostró disminución de *Actinobacteria* y *Firmicutes*, con un aumento de *Bacteroides* y *Proteobacteria* después de la erradicación de *H. pylori*. Otro estudio mostró que la vancomicina disminuyó la diversidad de la microbiota fecal debido a una reducción de *Firmicutes* y a un aumento de *Proteobacteria*. También se observó que ciprofloxacino redujo *Firmicutes* y *Actinobacteria* (concretamente *Bifidobacterium*) y aumentó *Bacteroides* y la clindamicina disminuyó *Lactobacillus* y *Bifidobacteriaceae* (Iizumi et al., 2017).

	Gut Microbiota Abundance							Bacteria Diversity
	Actinobacteria	Bacteroidetes	Firmicutes	Proteobacteria	Fusobacteria	Verrucomicrobia	Euryarchaeota	
Macrolide	Actinobacteria *↓	Bacteroides↑	Firmicutes *↓	Proteobacteria *↑				↓
Clarithromycin	Actinobacteria *↓	Bacteroides↑	Firmicutes *↓	Proteobacteria *↑				↓
Vancomycin			Lactobacillus↓ Clostridium↓					↓
Ciprofloxacin	Bifidobacterium↓	Alistipes↓ Bacteroides↑	Faecalibacterium↓ Oscillospira↓ Ruminococcus↓ Dialister↓					↓
Clindamycin	Bifidobacteriaceae↓ Lactobacillus↓							↓

Figura 8. Alteración de la composición de la microbiota intestinal tras un tratamiento antibiótico dependiendo del tipo y sus bacterias diana (Modificación *Tabla 1* de Rinninella et al., 2019).

Además, otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la aspirina o el paracetamol dañan la mucosa gástrica y la intestinal y están asociados con complicaciones gastrointestinales. Los pacientes consumidores de estas drogas a largo plazo pueden mostrar una disminución de la capacidad de absorción y un posible aumento de la permeabilidad intestinal (Bhatt et al., 2018).

ALCOHOL

El alcohol es una sustancia psicoactiva responsable a nivel mundial de casi 3 millones de muertes cada año, y en Europa, de alrededor de 2545 muertes cada día. Los efectos adversos del consumo de alcohol son visibles relativamente pronto en el curso de la vida siendo su impacto dañino duradero durante toda la vida. Globalmente, el alcohol es uno de los principales factores de riesgo y en Europa en concreto, el responsable de una de cada cuatro muertes entre los adultos más jóvenes entre 20 y 24 años (World Health Organization, 2020).

La ingesta de alcohol puede afectar a muchos órganos y sistemas y además, ciertos estudios indican que puede causar síndrome de intestino permeable contribuyendo, a su vez, a la inflamación y a la disfunción sistémica de los órganos (Qin and Deitch, 2015). Se ha estudiado el efecto agudo del alcohol sobre la función de barrera intestinal, utilizando un modelo de saco intestinal aislado de ratas sin tratamiento previo, en los que se inyectaron diferentes concentraciones de alcohol. Después de diferentes tiempos, se midió la permeabilidad intestinal y la hidrofobicidad de la mucosa de cada saco aislado del intestino. Los resultados mostraron que el alcohol provocó aumentos en la permeabilidad intestinal, dependientes de la dosis y del tiempo de administración del alcohol, y disminuciones en la hidrofobicidad de la superficie mucosal (un marcador fisiológico de la función de barrera mucosa), asociados con

un aumento de los niveles de ácidos grasos libres en la luz intestinal, observándose cambios significativos 5 minutos después del tratamiento con alcohol al 10%. Estos resultados sugieren que el alcohol puede causar la pérdida de la función de la barrera intestinal al extraer y disolver los lípidos de la mucosa intestinal con una disminución resultante en la hidrofobicidad de la superficie mucosa, que es un componente crítico de la función de barrera intestinal (Qin and Deitch, 2015).

Otros estudios avalan el crecimiento excesivo de bacterias y la disbiosis producida tras un consumo crónico de alcohol. Así, se ha demostrado que el consumo de alcohol altera la composición de la microbiota asociada a la mucosa en biopsias de colon sigmoideo en humanos alcohólicos, con y sin enfermedad hepática alcohólica, así como en sujetos control sanos (Mutlu et al., 2012).

ESTRÉS

En determinadas ocasiones, el estrés puede afectar al desarrollo de la barrera intestinal y asociarse con un aumento de la permeabilidad del intestino (So et al., 2002).

Un ejemplo de este tipo de estrés son las quemaduras y el consumo de alcohol, al que nos hemos referido en el apartado anterior. En relación con la lesión por quemadura, mediado por la actividad de la quinasa de cadena ligera de miosina (MLC) se produce un incremento en la permeabilidad intestinal. Además, la fosforilación de la MLC o la activación de otras quinasas desencadenan la apertura de las proteínas de las TJ (incluidas la ZO-1 y la claudina-1), lo que puede revertirse agregando un inhibidor de la fosforilación de MLC (Mu et al., 2017).

Los efectos del estrés sobre la permeabilidad intestinal no son simples y posiblemente involucren, aparte del intestino, al cerebro. El factor de liberación de corticotropina (CRF) y sus receptores (CRFR1 y CRFR2) juegan un papel clave en la disfunción de la permeabilidad intestinal inducida por el estrés. En respuesta a un factor estresante agudo, aumenta la permeabilidad paracelular asociada con una hipersensibilidad visceral. A su vez, el estrés en la vida temprana intensifica la corticosterona plasmática en crías de rata y se asocia a un aumento de la permeabilidad intestinal y a una translocación bacteriana al hígado y al bazo, predominando el efecto en el colon (Kelly et al., 2015).

Los estudios en humanos confirman también que el estrés agudo puede afectar a la permeabilidad intestinal. Un factor estresante como hablar en público, produce un aumento de la permeabilidad intestinal con un incremento de los niveles de cortisol. Otro factor de

estrés como el dolor debido al frío, produce aumento de la permeabilidad a la albúmina, aunque solo en mujeres (Kelly et al., 2015).

Esto también es relevante en el período prenatal, ya que los bebés de madres con alto estrés notificado y altas concentraciones de cortisol salival durante el embarazo tenían una abundancia relativa significativamente mayor de Proteobacteria y una abundancia relativa menor de bacterias del ácido láctico (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Aerococcus*) y *Bifidobacteria*. Así mismo, los bebés con una composición alterada de la microbiota mostraron un nivel más alto de síntomas gastrointestinales y reacciones alérgicas infantiles, destacando las consecuencias funcionales de los patrones de colonización aberrantes en los primeros años de vida (Kelly et al., 2015).

DIETA

La composición y las funciones microbianas del intestino están fuertemente influenciadas por la dieta. Esta tiene un papel dominante en la configuración de la microbiota intestinal ya que los componentes de la dieta pueden alterar significativamente las funciones gastrointestinales, la integridad de la barrera intestinal y la transformación de la microbiota intestinal sana en una entidad inductora de enfermedades (Brown et al., 2012).

La modificación de la dieta, especialmente en términos de composición de carbohidratos y lípidos, puede afectar a la permeabilidad intestinal, conduciendo al síndrome del intestino permeable (Binienda et al., 2020). Asimismo, los diferentes hábitos alimentarios en los distintos países quedan reflejados en las tasas de incidencia de enfermedades intestinales. Las enfermedades ligadas a la hiperpermeabilidad intestinal tienden a localizarse en países occidentalizados, donde predomina una dieta rica en grasas y carbohidratos refinados. El alto contenido en grasas, carbohidratos refinados y azúcares induce una inflamación de bajo grado a través de la disbiosis intestinal y afecta tanto al metabolismo del tracto gastrointestinal del huésped como a la homeostasis inmunitaria (Michielan and D'Inca, 2015).

Los carbohidratos, uno de los macronutrientes principales, se encuentran sobre todo en cereales, verduras, frutas y semillas secas de legumbres. Se clasifican en mono-, di-, oligo- y polisacáridos según el número de unidades de azúcar en su estructura. Los principales monosacáridos de la dieta son la glucosa y la fructosa y de los disacáridos, la sacarosa. Existen varios estudios que demuestran que tanto la fructosa, la glucosa y la sacarosa, (la primera con mayor impacto) están implicados en el aumento de la permeabilidad intestinal y la disfunción de las TJ, pudiendo provocar efectos nocivos (Binienda et al., 2020).

Por otro lado, los carbohidratos complejos están compuestos por más de dos unidades de azúcar y los consumidores de dietas ricas en estos carbohidratos muestran especies menos patógenas que las dietas más altas en grasas o proteínas. Un ejemplo de ello son los galactooligosacáridos (“galacto-oligosaccharides”, GOS) que apoyan el crecimiento de las bacterias beneficiosas y la fibra dietética (“dietary fiber”, DF) cuya ingesta se ha demostrado que posee efectos favorables sobre la permeabilidad intestinal (Binienda et al., 2020). La DF no es digerible por las enzimas endógenas, no obstante, a través de la fermentación microbiana intestinal de dichas fibras dietéticas, dan lugar a ácidos grasos de cadena corta (“short chain fatty acid”, SCFA) como el butirato y propionato, factores clave en la protección del intestino permeable (Michielan and D’Inca, 2015).

Además, existe una creciente preocupación por el papel de los aditivos alimentarios industriales como promotores de enfermedades relacionadas con el síndrome de intestino permeable. Una revisión reciente describe la capacidad de los aditivos para aumentar la permeabilidad intestinal al interferir con las TJ, promoviendo el paso de antígenos inmunogénicos al organismo (Lerner and Matthias, 2015).

Los ácidos grasos de la dieta son componentes críticos de las células vivas y han demostrado influir en la permeabilidad intestinal debido a la alteración de las TJ y la acetilación de histonas. Se pueden dividir en ácidos grasos saturados (“saturated fatty acids”, SFAs), monoinsaturados (“monounsaturated fatty acids”, MUFAs) y poliinsaturados (“polyunsaturated fatty acids”, PUFAs) según la presencia de dobles enlaces entre las moléculas de carbono. Los productos cárnicos son la principal fuente de SFAs. Varios estudios en animales describieron una disminución de *Bacteroidetes* y un aumento de *Firmicutes* y *Proteobacteria* en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (“high-fat diet”, HFD), específicamente SFAs. Otro estudio también mostró una disminución de *Bacillus bifidus* en ratones alimentados con una HFD. Por lo tanto, una ingesta elevada de grasas y, en particular, SFA podría provocar disbiosis intestinal (Rinninella et al., 2019).

Los ácidos grasos de cadena larga (“Long chain fatty acids”, LCFAs) al igual que los SCFA, pueden afectar a la permeabilidad de la membrana. Se ha estudiado que el ácido decosahexaenoico (“docosahexaenoic acid”, DHA) y el ácido eicosapentaenoico (“eicosapentaenoic acid”, EPA) protegen el intestino delgado de los ratones de la hiperpermeabilidad intestinal y mejoran la función de la barrera intestinal. Por el contrario, ácidos grasos insaturados C18 como α -linolénico (“ α -linolenic acid”, ALA) y γ -linolénico (“ γ -linolenic acid”, GLA) incrementan la permeabilidad del intestino (Binienda et al., 2020)

Estas evidencias sugieren que la modificación de la dieta puede ser un complemento de la terapia farmacológica convencional para pacientes con LGS y otros trastornos caracterizados por intestino permeable. Una dieta potencialmente beneficiosa se basaría en evitar productos alimenticios como frutas abundantes en fructosa, aditivos alimentarios, así como, aceites que contienen ALA y GLA. Por otro lado, los pacientes con LGS deben consumir una mayor cantidad de fibra dietética (Figura 10) (Binienda et al., 2020)

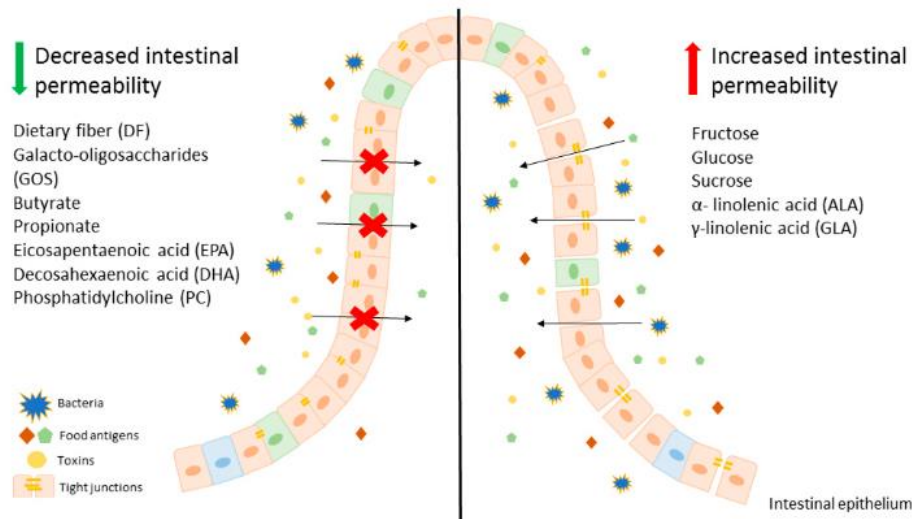


Figura 9. Efecto de varios componentes de la dieta sobre la permeabilidad del epitelio intestinal. En la izquierda de la figura aparecen los componentes que disminuyen la permeabilidad intestinal y en la parte derecha los que la aumentan (Binienda et al., 2020).

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

En condiciones normales, el aumento del paso de sustancias por un incremento en la permeabilidad intestinal no implica la disfunción de la barrera y no es suficiente para causar una enfermedad intestinal pues, una vez haya cesado el estímulo inductor, la barrera intestinal tiene la capacidad de restablecerse. Sin embargo, en condiciones patológicas, puede existir un desequilibrio de los factores implicados en el mantenimiento de la función barrera y contribuir al aumento de la permeabilidad del intestino facilitando pues, la inflamación intestinal crónica (Salvo-Romero et al., 2015).

Como ya hemos indicado anteriormente, la disfunción de la barrera epitelial intestinal y el aumento de la permeabilidad se han descrito en muchas enfermedades humanas, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad hepática alcohólica y otras enfermedades no intestinales como diabetes tipo 1 y tipo 2, Alzheimer y depresión, entre otras, representadas en la Figura 10 (Fukui, 2016)

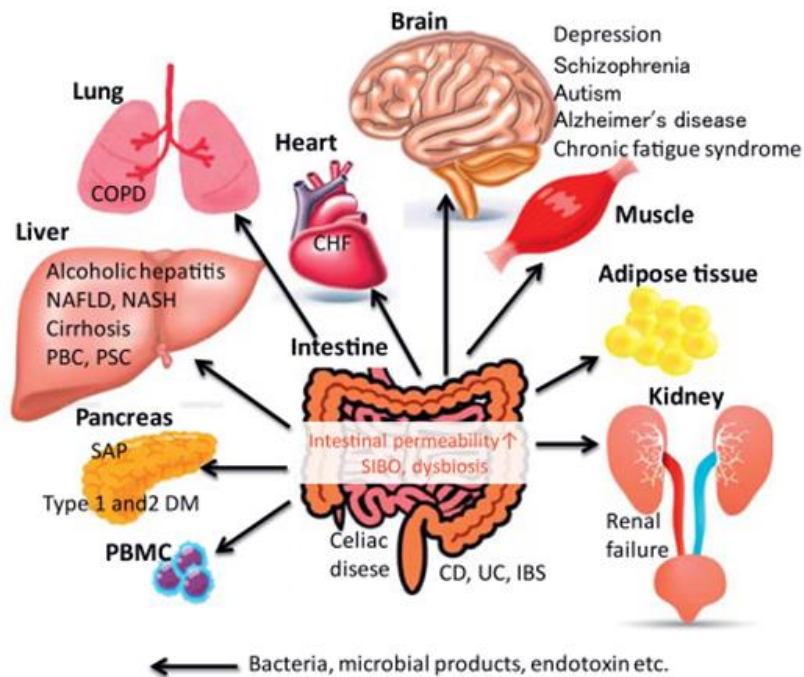


Figura 10. Relación entre el síndrome del intestino permeable y la disbiosis intestinal con diversas enfermedades. NAFLD: “Nonalcoholic fatty liver disease” (Enfermedad de hígado graso no alcohólico); NASH: “Nonalcoholic steatohepatitis” (Esteatohepatitis no alcohólica); PBC: “Primary biliary cholangitis” (Colangitis biliar primaria); SAP: “Severe acute pancreatitis” (Pancreatitis aguda grave); DM: Diabetes mellitus; SIBO: “Small intestinal bacterial overgrowth” (Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado); COPD: “Chronic obstructive pulmonary disease” (EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica); CHF: “Congestive heart failure” (Insuficiencia cardíaca congestiva); CD: “Crohn’s disease” (Enfermedad de Crohn); UC: “Ulcerative colitis” (Colitis ulcerosa); IBS: “Inflammatory Bowel Diseases” (Enfermedad inflamatoria intestinal) (Fukui, 2016).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD) implica una serie de enfermedades crónicas remitentes, de las cuales la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC) son probablemente las más comunes. Ambas se diferencian principalmente por la zona del intestino a la que afectan: la primera puede aparecer a lo largo del tracto gastrointestinal, si

bien afecta principalmente al íleon y al ciego y la segunda aparece fundamentalmente en el colon y recto (Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD),2021)

Aunque la etiología de la IBD es desconocida, existe un alto nivel de inflamación intestinal asociado a una alteración de las uniones estrechas. Además, se ha observado que los pacientes presentan mayor permeabilidad intestinal que los sujetos sanos (Edelblum and Turner, 2009).

Por un lado, la UC activa se asocia con la redistribución y disminución de la expresión de claudina-1, claudina-4, claudina-7 y ocludina, así como un aumento considerable de la expresión de claudina-2. Por otro lado, la CD se asocia tanto con la redistribución como con la disminución de la expresión de claudina-3, claudina-5 y claudina-8, así como con una mayor expresión de claudina-2 (Hering et al., 2012). Por todo ello, la disfunción de la barrera en pacientes con dichas enfermedades está relacionada con las respuestas inflamatorias y con la alteración de las TJ (B. Lee et al., 2018)

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El síndrome del intestino irritable ("*Irritable bowel syndrome*", IBS) es un trastorno funcional digestivo caracterizado por dolor abdominal frecuente, relacionado con cambios en la frecuencia y aspecto de las deposiciones (Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), 2021)

El aumento de la permeabilidad intestinal también se ha asociado a la patogénesis de IBS. Concretamente, los pacientes con IBS mostraron niveles más bajos de la proteína zonula occludens (ZO) -1 y ocludina en el tejido intestinal. Estudiaron la producción de citocinas en células mononucleares de sangre periférica ("*Peripheral blood mononuclear cell*", PBMC) y dichos pacientes (más notablemente los que la cursan con diarrea) mostraron niveles basales elevados de TNF- α , IL-1 β e IL-6 en suero (Fukui, 2016).

ENFERMEDADES EXTRA-INTESTINALES

Como ya hemos indicado, se han relacionado diversas enfermedades con una disbiosis de la microbiota intestinal, una translocación microbiana y una disfunción de la función barrera del intestino. Entre ellas, podemos destacar la obesidad, la insuficiencia cardiaca crónica, el Alzheimer, cáncer, diabetes y diversas enfermedades autoinmunes. La función de nuestro sistema inmune es defendernos ante infecciones y otras enfermedades. Sin embargo, en los trastornos inmunitarios nuestro cuerpo se convierte en el agresor y ataca a las células del

organismo provocando daños (Fasano, 2012). La diabetes tipo 1 y la celiaquía son ejemplos de enfermedades autoinmunes que se analizan a continuación.

OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un exceso de tejido adiposo en el cuerpo. Según la OMS (*Organización Mundial de la Salud*) se define obesidad cuando el IMC (Índice de Masa Corporal) es igual o superior a 30 kg/m² (Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), 2021).

Se ha asociado la obesidad con una mayor permeabilidad intestinal. En modelos de ratón genéticamente obesos se observó un aumento de la permeabilidad intestinal y, de las endotoxinas plasmáticas y las citoquinas proinflamatorias, como interleucina 1 beta (“interleukin 1 beta”, IL-1 β), Interleucina-6 (“interleukin-6”, IL-6), interferón gamma (“interferon-gamma”, INF γ) y factor de necrosis tumoral (“tumor necrosis factor alpha”, TNF- α), en comparación con ratones de tipo salvaje. Por otro lado, la obesidad inducida por una dieta alta en grasas (diet-induced obesity, DIO) está vinculada con cambios en la población de bacterias intestinales relacionados con la inflamación y con el aumento de la permeabilidad intestinal, debido a la disminución de la expresión de genes relacionados con las TJs, incluidos ZO-1 y ocludina. Todo ello, indica que la inflamación inducida por la obesidad puede estar asociada con cambios en la integridad de las uniones estrechas y en la microbiota intestinal (Lee et al., 2018).

NASH y NAFLD

La hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD) es una enfermedad del hígado que se produce por el acúmulo excesivo de grasas dentro de las células del hígado no causado de manera principal por el consumo de alcohol. Por otro lado, en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) el enfermo además de grasa, puede presentar otras alteraciones en el hígado como son la inflamación y cicatrices (Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), 2021).

Los cambios en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con NAFLD aumentaron los LPS en el plasma circulante, lo que posteriormente desencadenó inflamación. Estos LPS plasmáticos y las citoquinas proinflamatorias aumentan simultáneamente la permeabilidad intestinal (Miele et al., 2009). El incremento de la permeabilidad en los pacientes con NAFLD es causado principalmente por la translocación de ZO-1 en la cripta y por el sobrecrecimiento

bacteriano del intestino delgado. En general, NASH y NAFLD están muy asociadas con la alteración de la integridad de las TJ (Lee et al., 2018).

INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

La insuficiencia cardíaca es la incapacidad del corazón para bombear suficiente sangre al organismo, por lo que no puede distribuir el oxígeno y los nutrientes necesarios al resto del cuerpo. La insuficiencia cardíaca crónica es la más frecuente y se desarrolla poco a poco en meses o años (Insuficiencia cardiaca - Insuficiencia cardíaca crónica (ICC), 2021).

Los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica mostraron un incremento del 35% en la permeabilidad del intestino delgado, con la prueba de la lactulosa /manitol, y un aumento del 210% en la permeabilidad del intestino grueso, con la prueba de la sucralosa. Estos aumentos de la permeabilidad se asociaron con la gravedad de la enfermedad, con congestión de la sangre venosa y con proteína C reactiva (PCR) sérica. Además, se encontraron niveles altos de endotoxinas y de citoquinas inflamatorias como TNF y sTNF-R1. Un estudio de la microbiota intestinal en dichos pacientes demostró que tenían cantidades masivas de bacterias patógenas como *Campylobacter*, *Salmonella* y *Candida* en comparación con los sanos. Todo esto indica que una alteración de la función barrera en pacientes con ICC puede inducir a translocaciones de bacterias y desencadenar la generación de citoquinas, contribuyendo así a un deterioro de la función cardíaca (Pasini et al., 2016).

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca es una enfermedad de origen autoinmune y componente hereditario provocado por la ingesta de cereales que contienen gluten. Tras la ingesta de gluten en pacientes celíacos, la gliadina, una glucoproteína presente en los cereales, atraviesa el epitelio y llega a los macrófagos de la submucosa intestinal donde se inicia una respuesta inducida por moléculas pro-inflamatorias que reconocen la proteína como un agente citotóxico y provocan inflamación intestinal y aumento de la permeabilidad (Vogel et al., 2021).

Esta respuesta puede causar alteraciones estructurales en las TJ y se ha demostrado que el incremento de la permeabilidad intestinal se debe a un aumento de la proteína zonulina, que modula las uniones estrechas y, por lo tanto, la permeabilidad paracelular. Aunque el gluten pueda desencadenar la liberación de zonulina tanto en individuos sanos como en celíacos, la cantidad producida de la zonulina es mucho mayor en estos últimos. Esto lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal y como consecuencia, induce a una reorganización del

citoesqueleto por medio de PKC y la disrupción de la integridad de las uniones estrechas (Fasano, 2020).

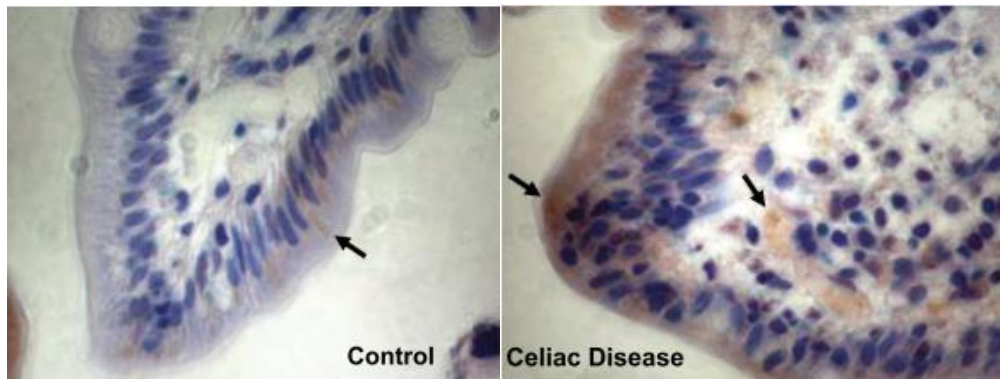


Figura 11. Zonulina en tejidos del intestino delgado de un control sano y de un paciente con enfermedad celíaca. Se visualiza tanto en los enterocitos como en las células de la lámina propia (flechas) y se sobreexpresa en los pacientes celíacos (“celiac disease”) en comparación con la imagen de la izquierda. (Modificada de Fasano, 2011).

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica causada por una incapacidad del organismo para sintetizar insulina o bien por la aparición de una resistencia a la insulina. La diabetes tipo 1 se caracteriza por una respuesta autoinmune contra las propias células β pancreáticas del huésped, que conduce a una producción insuficiente de insulina pancreática (Kawasaki, 2014).

Ciertos estudios indican que podría existir una relación entre una disfunción de la barrera intestinal y la diabetes mellitus tipo 1. En primer lugar, estudios en humanos afectados de diabetes mellitus tipo 1 presentan la función de barrera intestinal deteriorada, incluso antes del inicio de la enfermedad y, un aumento de la permeabilidad intestinal debido a la producción de zonulina. Por otro lado, un análisis reciente evidencia que la translocación microbiana contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 1. Tomados en su conjunto, los resultados sugieren un papel esencial de la permeabilidad intestinal en la progresión de la diabetes tipo 1 (Mu et al., 2017).

COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ocasionada por el virus SARS-CoV-2 y declarada pandemia, ha mostrado una amplia gravedad en todo el mundo afectando en gran medida a nivel individual a personas de edad avanzada o con ciertas patologías como la obesidad, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial. Dado que tanto la vejez como las

afecciones crónicas mencionadas anteriormente están asociadas con una alteración de la microbiota intestinal y con una disfunción de la barrera intestinal, es posible que esta anomalía influya en la COVID-19 (Kim, 2021).

Las infecciones inducidas por SARS-CoV-2 comienzan en primer lugar en el sistema respiratorio y luego en el tracto gastrointestinal, pudiendo convertirse en una enfermedad sistémica. Uno de los síntomas gastrointestinales más frecuentes al padecer COVID-19 es la diarrea y es probable que esta sea el vínculo de dicho virus con el intestino permeable. Los pacientes con la COVID-19 con síntomas diarreicos presentan niveles altos de interleucina-6 (IL-6) sistémica y de calprotectina fecal, dos indicadores de inflamación y alteración de la integridad del intestino. Por lo tanto, es plausible que enfermos críticos con la COVID-19 puedan tener una barrera intestinal alterada o intestino permeable. En cambio, en aquellos pacientes con el intestino sano con gran cantidad de células T reguladoras o Treg que son activadas por el butirato, la respuesta proinflamatoria puede bloquearse (Figura 12) (Kim, 2021).

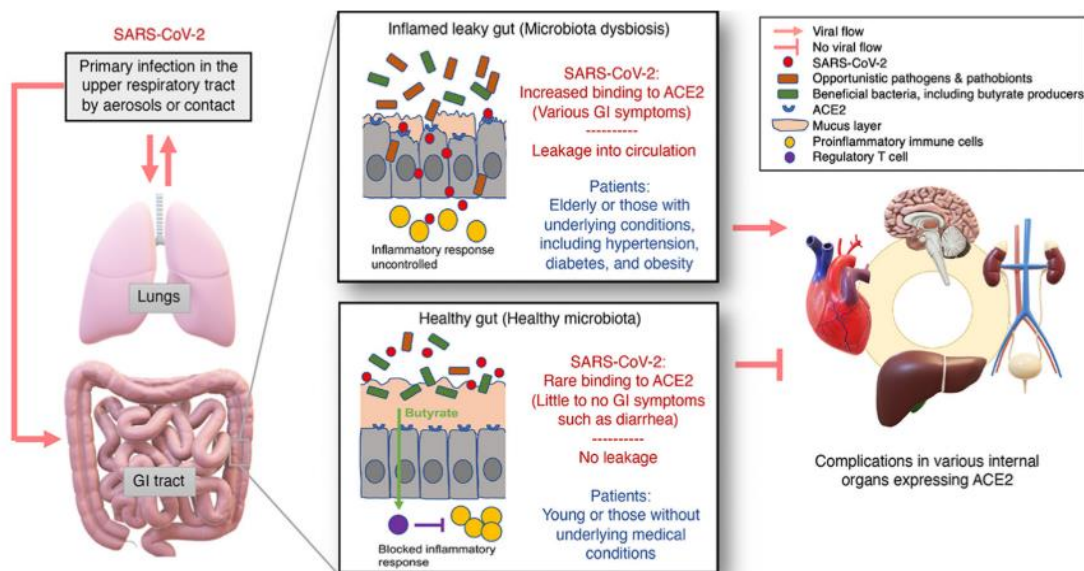


Figura 12. Relación de la COVID-19 con el intestino permeable (Kim, 2021).

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR NUESTRA PERMEABILIDAD INTESTINAL

Dada la relación entre la permeabilidad de nuestro intestino y el desequilibrio de la microbiota con la inflamación y diversas enfermedades, evitar y/o revertir el aumento de la permeabilidad intestinal puede ser una buena estrategia terapéutica (Mu et al., 2017). Aunque la investigación sobre la modulación de la permeabilidad intestinal está empezando, se han identificado varios enfoques, la mayoría basados en criterios dietéticos (ver Figura 12) (Bischoff et al., 2014).

Principalmente, sería conveniente eliminar la causa que produce este aumento de la permeabilidad intestinal: reducir el estrés, controlar la patología digestiva, reducir la ingesta de alcohol destilado y de café o té y evitar la administración excesiva de antibióticos u otros fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la aspirina o el paracetamol, ya que perjudican la barrera intestinal (Durantez and Gómez, 2018).

Por otro lado, sería necesario un buen aporte de hidratación, una restricción de grasas, azúcares, alimentos ultraprocesados y una dieta baja en carbohidratos fermentables (“Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols”, FODMAP) como son el centeno, el trigo, ajos, ciertos lácteos y algunas verduras como el brócoli y la remolacha para restablecer el equilibrio intestinal, siempre con la supervisión de un profesional de la salud. Es importante reducir el alto contenido de grasas, proteínas animales y aditivos que se consumen en la dieta occidental pues están asociados a una permeabilidad intestinal alterada (Lerner and Matthias, 2015).

Los probióticos y prebióticos también podrían ser útiles en la modulación de la permeabilidad intestinal. Los probióticos son microorganismos viables con actividades fisiológicas o terapéuticas beneficiosas, a diferencia los prebióticos son sustancias dietéticas que se encuentran, normalmente, en alimentos que contienen carbohidratos complejos no digeribles por el organismo, como la fibra, por lo que pasan a través del sistema digestivo y estimulan el crecimiento de bacterias comensales en el intestino. Al igual que los prebióticos, que se encuentran en muchas frutas y verduras, podemos tomar probióticos tanto a través de los alimentos como de suplementos, siendo los alimentos más comunes el yogur y el kéfir (Sartor, 2004). Entre los principales efectos de la administración de prebióticos y probióticos se incluyen el mantenimiento de la homeostasis y de la integridad intestinal, la regulación del tránsito intestinal, la producción de ácidos grasos de cadena corta y vitaminas y proporcionar actividades de digestión de enzimas para la degradación de fibras no digeridas y la neutralización de xenobióticos. Los simbióticos son una unión de probióticos y prebióticos diseñados para mejorar la supervivencia de los microorganismos ingeridos y su colonización del tracto intestinal (Ohland and MacNaughton, 2010). Estos factores que se combinan dan como resultado una mayor integridad del intestino y, por lo tanto, reducen el fenómeno del intestino permeable (Tsai et al., 2019).

La arginina y la glutamina son dos aminoácidos semiesenciales que pueden afectar a la homeostasis intestinal y a la inmunidad innata. Por un lado, la arginina regula la diferenciación

de los macrófagos y por otro, la glutamina se encarga de reducir el estrés oxidativo y la producción de citoquinas (Asociación Española de Gastroenterología, 2021).

La cúrcumina es un compuesto polifenólico biológicamente activo que se encuentra en la cúrcuma (*Curcuma longa*) y se ha demostrado sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además, parece tener un papel importante en la integridad de las TJs (Lee et al., 2018).

En relación con los minerales y vitaminas, en primer lugar, el zinc ayuda al mantenimiento de la pared intestinal debido a su función defensiva y al aumento de la producción de prostaglandinas, sustancias con efecto antiinflamatorio. En segundo lugar, la vitamina D, encontrada en alimentos como los champiñones, el huevo y el pescado azul, entre otros, podría ayudar a disminuir la permeabilidad intestinal y a prevenir recaídas en pacientes con la enfermedad de Crohn, pues un déficit de vitamina D se vincula a un intestino permeable (Raftery et al., 2015)

Por otro lado, se ha estudiado que los flavonoides, abundantes en verduras, frutas, chocolate, el vino y café contribuyen a la mejora de la permeabilidad intestinal y protegen la integridad de la barrera actuando sobre los TJ. Un ejemplo es la quercetina, presente en alimentos como la cebolla (Vancamelbeke and Vermeire, 2017).

Evidentemente, se necesitan más ensayos no solo para identificar y probar sustancias ya conocidas con efectos preventivos o terapéuticos sobre la barrera intestinal, sino también para determinar nuevos componentes dietéticos y agentes probióticos con la finalidad esperada (Bischoff et al., 2014).

Dietetic approach	Avoidance of high amounts of sugar and fat
	Avoidance of energy-dense Western-style diet
	FODMAP diet
	Prebiotics/fibers
	Glutamine
Probiotic approach	Other immune-modulating formula
	Selected probiotics
	Probiotic cocktails (multispecies concept)
	Synbiotics (combination of probiotics and prebiotics)
Drugs/others	Short-chain fatty acids (SCFA)
	Metformin
	Quercetin and other flavonoids

Figura 12. Factores propuestos para mantener la función barrera (Bischoff et al., 2014).

CONCLUSIONES

- La hiperpermeabilidad intestinal producida en el Síndrome de intestino permeable conlleva una alteración de las uniones estrechas, la entrada de agentes tóxicos a la sangre y la disfunción en órganos y sistemas.
- La microbiota intestinal es fundamental para mantener la integridad del epitelio intestinal y la homeostasis.
- Un desequilibrio cualitativo y/o cuantitativo de la composición de la microbiota intestinal o disbiosis contribuye a una disfunción de la barrera intestinal y al síndrome del intestino permeable.
- Determinadas infecciones, una dieta inadecuada, el estrés, el uso excesivo de antibióticos y otros fármacos y el alcohol pueden influir en el aumento de la permeabilidad intestinal y causar el síndrome del intestino permeable.
- El síndrome de intestino permeable puede asociarse a enfermedades tanto intestinales como extra-intestinales.
- En la terapia del síndrome de intestino permeable se debe incluir la modificación de la dieta evitando las grasas, azúcares, aditivos y ultraprocesados y la suplementación con probióticos/prebióticos, aminoácidos como la arginina y glutamina, la curcumina, el zinc, la vitamina D y los flavonoides.

BIBLIOGRAFÍA

Asociación Española de Gastroenterología. Actualización en microbiota, nutrición y tratamiento en EII. 2ª Edición. 2021.

Bhatt AP, Gunasekara DB, Speer J, Reed MI, Peña AN, Midkiff BR, et al. NSAID-Induced Leaky Gut Modeled Using Polarized Monolayers of Primary Human Intestinal Epithelial Cells HHS Public Access. *ACS Infect Dis* 2018;4:46–52. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00139>.

Binienda A, Twardowska A, Makaro A, Salaga M. Dietary carbohydrates and lipids in the pathogenesis of leaky gut syndrome: An overview. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms21218368>.

Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:1–25. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>.

Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8:42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>.

Brown K, Decoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients* 2012;4:1095–119. <https://doi.org/10.3390/nu4081095>.

Camilleri M, Enteric C, Translational N, Clinic M. Implications in Humans 2020;68:1516–26. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427.The>.

Campos M. Leaky gut: What is it, and what does it mean for you? - Harvard Health. 2019 n.d. <https://www.health.harvard.edu/blog/leaky-gut-what-is-it-and-what-does-it-mean-for-you-2017092212451> (accessed June 25, 2021).

Capaldo CT, Farkas AE, Nusrat A. Epithelial adhesive junctions 2014. <https://doi.org/10.12703/P6-1>.

Cappello F, Rappa F, Canepa F, Carini F, Mazzola M, Tomasello G, et al. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: A review of the literature and a working hypothesis. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20205026>.

Durantez Á, Gómez S. ¿Agujeros en el intestino? Síndrome de hipermeabilidad intestinal. 2018

n.d. <https://drdurantez.es/blog/2018/09/04/agujeros-en-el-intestino-sindrome-de-hipermeabilidad-intestinal/> (accessed June 23, 2021).

Edelblum KL, Turner JR. The tight junction in inflammatory disease: communication breakdown. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:715–20. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.06.022>.

Fang Y, Polk DB. Disruption of NF- κ B signalling by ancient microbial molecules: novel therapies of the future. *Bone* 2011;23:1–7. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.179614.Disruption>.

Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut : role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases [version 1 ; peer review : 3 approved] Alessio Fasano. *F1000Research* 2020;9:1–12.

Fasano A. Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1096–100. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>.

Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011;91:151–75. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2008>.

Fedwick JP, Lapointe TK, Meddings JB, Sherman PM, Buret AG. Helicobacter pylori activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and claudin-5 and increase epithelial permeability. *Infect Immun* 2005;73:7844–52. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.12.7844-7852.2005>.

France MM, Turner JR. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci* 2017;130:307–14. <https://doi.org/10.1242/jcs.193482>.

Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016;1:135–45. <https://doi.org/10.1159/000447252>.

Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, et al. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature* 2016;529:226–30. <https://doi.org/10.1038/nature16527>.

Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:3–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038>.

Harhaj NS, Antonetti DA. Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1206–37.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.08.007>.

Hering NA, Fromm M, Schulzke J-D. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol* 2012;590:1035–44.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224568>.

Hollander D, Kaunitz JD. The “Leaky Gut”: Tight Junctions but Loose Associations? *Dig Dis Sci* 2020;65:1277–87. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05777-2>.

Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res* 2017;48:727–34. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.004>.

Inicio - Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). n.d. <https://www.saludigestivo.es/> (accessed June 21, 2021).

Insuficiencia cardiaca - Insuficiencia cardíaca crónica (ICC). n.d. <https://insuficienciacardiaca.es/enfermedad/> (accessed June 24, 2021).

Kawasaki E. Type 1 Diabetes and Autoimmunity. 2014.

Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>.

Kim HS. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *MBio* 2021;12:1–9. <https://doi.org/10.1128/mBio.03022-20>.

Knoop KA, Newberry RD. Goblet cells: multifaceted players in immunity at mucosal surfaces. *Mucosal Immunol* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0039-y>.

Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight junction in the intestinal epithelium: Its association with diseases and regulation by phytochemicals. *J Immunol Res* 2018;2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/2645465>.

Lee JY, Wasinger VC, Yau YY, Chuang E, Yajnik V, Leong RWL. Molecular pathophysiology of epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Proteomes* 2018;6:1–17.
<https://doi.org/10.3390/PROTEOMES6020017>.

Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with

industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2015;14:479–89. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.009>.

Liu Q, Yu Z, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microb Cell Fact* 2020;19:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-1289-4>.

Luca M, Mauro Maurizio Di, Mauro Marco Di, Luca A. Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4730539>.

Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>.

Miele L, Valenza V, Torre G La, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased Intestinal Permeability and Tight Junction Alterations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY* 2009;49:1877–87. <https://doi.org/10.1002/hep.22848>.

Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00598>.

Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:966–78. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2011>.

Obrenovich M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms* 2018;6:107. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6040107>.

Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2010;298. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00243.2009>.

Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp Mol Med* 2017;49:e338-8. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.20>.

Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e91-12. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.16>.

Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic Gut Flora in

Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail* 2016;4:220–7.

<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009>.

Pérez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, Ferrús ML, Friedrichs A, Ott SJ, et al. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PLoS One* 2013;8.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080201>.

Perkins BA. Leaky gut : The GI tract ' s role 2019:13–5.

Qin X, Deitch EA. Dissolution of lipids from mucus: A possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol. *Toxicol Lett* 2015;232:356–62.

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.11.027>.

Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, Mcnamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *UEG J* 2015.

<https://doi.org/10.1177/2050640615572176>.

Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity.

Trends Immunol 2011;32:256–64. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.04.003>.

Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019;7. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.

La Rosa F, Clerici M, Ratto D, Occhinegro A, Licito A, Romeo M, et al. The gut-brain axis in Alzheimer's disease and omega-3. A critical overview of clinical trials. *Nutrients* 2018;10:1–17.

<https://doi.org/10.3390/nu10091267>.

Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J* 2011;437:357–72. <https://doi.org/10.1042/BJ20110326>.

Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2015;107:686–96.

Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126:1620–33.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.024>.

Schoultz I, Keita Å V. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells* 2020;9:1–30. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>.

So JD, Yates DA, Lanie Gareau MG, Yang P, Macqueen G, Perdue MH, et al. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:1257–63. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00314.2002.-Intestinal>.

Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. GHRELIN, CCK, GLP-1, AND PYY(3-36): SECRETORY CONTROLS AND PHYSIOLOGICAL ROLES IN EATING AND GLYCEMIA IN HEALTH, OBESITY, AND AFTER RYGB. *Physiol Rev* 2017;97:411–63. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014.-The>.

Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017;5:1–12. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>.

Tetz G, Tetz V. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. *Gut Pathog* 2016;8:1–4. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0109-1>.

Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap* 2016;160:461–6. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.052>.

Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci* 2019;26:1–8. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>.

Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:821–34. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.

Vogel SN, Thomas KE, Sapone A, Fasano A. Disease the Innate Immune Response in Celiac Permeability Are MyD88-Dependent: Role of Intestinal Inflammatory Gene Expression and Gliadin Stimulation of Murine Macrophage 2021. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.4.2512>.

World Health Organization. AN APPEAL FOR BETTER PREVENTION ALCOHOL AND CANCER IN THE WHO EUROPEAN REGION. 2020.

Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut microbiota and immune system

interactions. *Microorganisms* 2020;8:1–22. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>.