Intestino permeable en síndrome de intestino irritable: enfoque terapéutico

Leaky gut in irritable bowel syndrome: Therapeutic approach

Mercedes Amieva-Balmori* and Ana D. Cano-Contreras

Departamento de Fisiología y Motilidad Digestiva, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional de Orizaba, Veracruz, México

RESUMEN

El síndrome de intestino irritable es un trastorno frecuente con fisiopatología compleja, la cual no se ha logrado dilucidar por completo. Recientes investigaciones han demostrado que la barrera intestinal y las alteraciones de su permeabilidad influyen en la patogénesis de este trastorno digestivo. La barrera intestinal es una estructura compleja; sus componentes llevan a cabo múltiples interacciones con todo lo que ingerimos y a su vez los cambios en el estado emocional como el estrés o la ansiedad pueden generar cambios en su estructura. La caracterización completa de los componentes de la barrera intestinal está aún en proceso, aunque se ha logrado la descripción del complejo de unión epitelial, interacciones con proteínas de unión, diferentes zónulas, mayor comprensión de las vías fisiológicas, como los poros y vías de fuga, así como su interacción con la microbiota. Recientemente se describieron diferentes métodos para evaluar la existencia de alteraciones en la barrera, entre las cuales encontramos la medición de impedancia, proteínas del complejo de unión y la recolección de carbohidratos urinarios. El conocimiento adquirido hasta ahora nos ha permitido administrar terapias dirigidas para recuperar la integridad de la barrera, entre las cuales encontramos cambios en la alimentación, adición de aminoácidos como la glutamina y probióticos, entre otros fármacos que aún requieren validación.

Palabras clave: Permeabilidad intestinal. Barrera intestinal. Vías de fuga. Complejo de unión.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is a very common disorder with a complex pathophysiology that is still under study. New research on its pathophysiology has demonstrated that the intestinal barrier and the alterations of its permeability play an important role in the etiology of this digestive disorder. The intestinal barrier is a complex structure, whose components carry out multiple interactions with everything we ingest, at the same time, emotional states like stress or anxiety can generate damage in its structure. The complete characterization of the intestinal barrier components is still underway, however, the description of the epithelial junction complex has been achieved, as the interactions with the junction proteins, different zonules, and the physiological pathways such as pores and leakage pathways all the way to their intervention with the microbiota. Recently, different methods have been described to evaluate the existence of alterations in the barrier, such as measuring the impedance, proteins of the union complex, or the recollection of urinary carbohydrates. The knowledge acquired so far has allowed us to implement targeted therapies to restore the integrity of the intestinal barrier, which include changes in diet, and the addition of amino acids like glutamine, probiotics and other products that are still under validation.

Key words: Intestinal permeability. Intestinal barrier. Escape routes. Junction complex.

Correspondencia:

*Mercedes Amieva-Balmori

E-mail: mercedesamieva@hotmail.com

NeuroGastroLatam Rev. 2021;5:99-110

Recibido: 24-09-2020

Aceptado: 26-07-2021

DOI: 10.24875/NGL.20000022

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno que forma parte de las alteraciones de la interacción del eje intestino-cerebro y a su vez es considerado en el subgrupo de trastornos intestinales, de acuerdo con los criterios de Roma IV. La prevalencia varía de acuerdo con los criterios diagnósticos empleados. A este respecto, se ha observado un cambio significativo con el empleo de los criterios de Roma IV en comparación con Roma III, en el mundo se reporta una prevalencia de SII del 10.1% empleando los criterios de Roma III, en comparación con el 3.8% de acuerdo con los criterios de Roma IV¹. En México, por ejemplo, se describe prevalencia del 7.6% de SII en población general de acuerdo con los criterios de Roma III² y del 4% mediante criterios de Roma IV en el reciente Estudio Global de la Fundación de Roma¹. El mismo estudio analizó además otros países de Latinoamérica, incluyendo Argentina, con un 3.4% en Argentina, un 4.3% en Colombia y un 4.7% en Brasil.

De acuerdo con los criterios de Roma IV, el diagnóstico de SII se basa en la presencia de dolor abdominal recurrente, mínimo una vez por semana, presente en los últimos tres meses, asociado con dos o más de los siguientes: relacionado con la defecación y/o con un cambio en la frecuencia de las deposiciones y/o asociado a un cambio en la apariencia de las deposiciones. De acuerdo con la escala de Bristol, se subclasifica en SII con estreñimiento, mixto, con diarrea o inclasificable. Es importante destacar que en los trastornos de la interacción del eje intestino-cerebro se describen múltiples síntomas presentes a lo largo de todo

el sistema digestivo, lo que puede condicionar que un paciente pueda tener más de un trastorno del eje, sugiriendo que estos comparten las mismas bases fisiopatológicas².

Previamente se consideraba al SII como un trastorno «funcional» debido a que no se encontraba una causa orgánica que pudiera condicionarlo³. Sin embargo, en los últimos años se han demostrado un sinnúmero de alteraciones que explican su fisiopatología y es por ello que en el nuevo consenso de Roma IV se propone incluirlo en los desórdenes de la interacción intestino-cerebro. La evidencia que apoya estos cambios se basa en los cambios de la composición de la microbiota de sujetos con SII comparada con sujetos sanos, así como una desregulación en el eje intestino-cerebro, alteración del sistema neuroendocrino, del sistema inmunitario y en los mecanismos de defensa de la mucosa, disfunciones motoras, hipersensibilidad visceral y, más recientemente descrito, alteraciones en la barrera intestinal⁴.

El término de permeabilidad intestinal fue descrito por primera vez en 1970 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad celiaca. Su papel fisiopatológico en el SII se ha demostrado recientemente y continúa sin dilucidarse por completo. Se ha considerado que la adecuada compresión de su involucro en la patogenia abrirá las puertas al desarrollo de nuevas y mejores opciones terapéuticas. Para la compresión actual de sus componentes y funcionamiento se llevó a cabo la siguiente revisión sistemática en las bases de datos de Medline, PubMed y EBSCO. Los estudios se identificaron utilizando los siguientes términos: “síndrome de intestino irritable”, “permeabilidad intestinal”, “intestino permeable”,

FIGURA 1. Componentes de la barrera intestinal. Se ilustran los diferentes componentes de la barrera intestinal sana. MUC-2: glucoproteína secretora mucina-2.

“barrera intestinal” y “tratamiento”. Se consideraron estudios experimentales, estudios en humanos, artículos de revisión, informes sobre tratamiento, incluidos series e informes de casos. En el análisis solo se incluyeron manuscritos escritos en inglés y español.

A continuación, se describe la barrera y sus componentes como la base para poder entender la permeabilidad.

BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal es una entidad dinámica que delimita el medio interno del organismo con el medio externo, es por ello que interactúa con los elementos y microorganismos que entran en contacto con ella. Los componentes de la barrera, enlistados desde de su porción externa, son el lumen intestinal, el

microambiente, células epiteliales y finalmente la lámina propia (Fig. 1).

Lumen intestinal

En el lumen intestinal se encuentran la microbiota y sus productos de degradación, que logran la inhibición de la colonización de agentes patógenos; aunado a ello, en esta zona se lleva a cabo la degradación de antígenos por el ácido gástrico, enzimas pancreáticas y bilis, que en exceso pueden ser perjudiciales⁵.

Microambiente

El microambiente representa una capa de agua, glicocalix y moco, que en conjunto con la inmunoglobulina A (IgA) previenen la adhesión bacteriana.

Moco

Representa la primera línea de defensa de la barrera intestinal, es secretado por las células caliciformes y previene que los antígenos, toxinas y bacterias entren en contacto directo con las células epiteliales. Está conformado por proteínas de mucina que contienen un núcleo abundante en serina, treonina y prolina y O-glucosilación con hexosas orientadas de manera que forman una estructura similar a un colador que recubre al intestino⁶. La mucina tipo 2 es la proteína mucosa más abundante en el intestino y es secretada por las células caliciformes. Las células epiteliales también expresan mucinas transmembrana, que permanecen unidas a la superficie apical y forman el glicocálix en conjunto con los glucolípidos. Otras proteínas mucosas secretadas por las células caliciformes son las reguladoras de los canales de cloruro. La composición de la capa mucosa puede verse afectada por las modificaciones en la microbiota. Por otro lado, los surfactantes, como las sales biliares, inducen la secreción de moco y generan impacto en la capacidad del moco para servir como barrera hidrofílica y lipofílica⁷.

CAPA MUCOSA

Por debajo del moco se encuentra la capa mucosa. Tiene dos componentes: una capa interna adherente, en la cual hay escasas bacterias y los péptidos secretados tienen funciones protectoras y antibacterianas, como defensinas y lisozimas; y una capa gruesa en la cual se encuentran abundantes bacterias y productos de estas. La conformación de la

capa mucosa también es dinámica, y se observan variaciones de sus características en las diferentes porciones del intestino; por ejemplo, en el colon es más gruesa que en el intestino delgado. En esta capa mucosa se encuentran los poros que permiten el paso de partículas; en la punta de las vellosidades miden de 4 a 5 Å y en la base de las criptas se incrementa a 20 Å.

MICROBIOTA

Las características de la microbiota y sus productos muestran efectos benéficos o deletéreos en casos de disbiosis. Diversos estudios han mostrado los cambios generados en esta, desencadenadas por bacterias específicas. Entre ellas encontramos *Bifidobacterium infantis*⁸, que mejora las uniones estrechas y previene el desarrollo de enterocolitis. Otro ejemplo es *Lactobacillus reuteri*⁹, que ha demostrado la protección de la disfunción epitelial en la infección de *Escherichia coli* enterotoxigénica, disminuyendo su efecto nocivo, al parecer de una manera dependiente de la dosis. Con la medición de la permeabilidad intestinal con resistencia eléctrica transepitelial se demostró mejoría de la *zonula occludens* tipo 1 (ZO-1) y de la e-cadherina (ver complejo de unión apical). *Saccharomyces boulardii*¹⁰ juega un rol importante en la preservación de la barrera y restauración después de procesos infecciosos, uso de antibióticos y patologías digestivas como la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn.

Por otro lado, la microbiota considerada patógena puede generar lesión en el complejo de unión apical. Entre ellas tenemos a *E. coli* enterotoxigénica¹¹ y la C25, que contrariamente

a lo que ocurre en presencia de la *E. coli* Nissle 1917¹² (que genera la estimulación de la unión en la *zonula occludens* tipo 2 [ZO-2]), lesionan en diferentes zonas del complejo de unión. Dado lo anterior, se reconoce que el efecto de las bacterias sobre la barrera intestinal es variable y dependerá de las características de los componentes de la microbiota, y de sus metabolitos, en específico los ácidos grasos de cadena corta¹³, ya que estos tienen la capacidad de proteger y mejorar la función de barrera ante patógenos.

Células epiteliales

Las células epiteliales se encuentran unidas entre sí por el complejo de unión apical, que posee la capacidad para transportar el contenido luminal y reacciona a los estímulos nocivos secretando cloruro y péptidos antimicrobianos, como una manera de defensa. Esta capa de la barrera intestinal incluye a las células caliciformes encargadas de la producción de moco que recubre la porción externa de la barrera y contiene proteínas, lípidos y agua aunado a defensinas e IgA producidas por las células de Paneth, que le confieren propiedades antimicrobianas.

COMPLEJO DE UNIÓN APICAL

Es una de las estructuras más importante, ya que la pérdida de su integridad permitirá el paso libre de sustancias más allá del epitelio intestinal. La unión mecánica está asegurada por tres tipos de complejos: a) las uniones estrechas, también conocidas como ZO. Este complejo consta de proteínas como la ocludinas, claudinas y moléculas de adhesión de la

unión, conformadas por una porción extracelular, dominio transmembrana y una porción intracelular que está en estrecha relación con el citoesqueleto; b) uniones de adherencia, y c) desmosomas. Además, este complejo sirve de base para las microvellosidades y el borde en cepillo, por lo que regula la función de la barrera y el transporte intercelular.

Lámina propia

Finalmente, la lámina propia, conformada por células inmunitarias que secretan IgA, citocinas, quimiocinas y mastocitos. Posee mecanismos secretomotores mediados por el sistema nervioso entérico, promoviendo la motilidad de tipo propulsiva, además de tener funciones endocrinas¹⁴.

INTESTINO PERMEABLE

Hablando ya propiamente del intestino permeable, las vías descritas para la permeabilidad son: la vía de fuga y la vía de los poros; ambas se encuentran reguladas por el complejo de unión apical, en específico, las uniones estrechas. La vía de los poros se refiere a una «ruta» altamente selectiva, que evalúa el tamaño y la carga de los elementos que cruzar y parece estar determinada por el subconjunto de claudinas. La vía de fuga, al contrario, tiene poca selectividad y se encuentra regulada principalmente por la ZO-1 y las ocludinas¹⁵. Existe otra vía, la cual se pudiera denominar «sin restricciones», asociada con fugas apoptósicas en estados patológicos y permite el paso de antígenos luminales a la lámina propia, y es independiente a las uniones estrechas. Aunado a ello, cuando existen

FIGURA 2. Complejo de unión apical y mecanismos de alteración de la permeabilidad intestinal. Se ilustra la estructura de las uniones estrechas y sus diferentes componentes. En la lámina propia se observa la capa de células epiteliales con los diferentes mecanismos de daño que dan como resultado defectos del complejo de unión apical y la fuga apoptótica.

ZO: *zonula occludens*.

úlceras o lesiones, las bacterias tienen paso libre a la mucosa (Fig. 2)¹².

Mecanismo de daño

Existen diferentes factores que pueden alterar la permeabilidad de la barrera intestinal, entre los cuales encontramos a los emulsificantes dietéticos (añadidos a los alimentos procesados). Estos son anfipáticos, es decir, son moléculas que poseen un extremo hidrofílico, que es soluble en agua, y un extremo lipofílico que permite mantener las moléculas de grasa en suspensión líquida o soluble en agua en un ambiente hidrofóbico. Estas moléculas interactúan con las secreciones endógenas que cubren la superficie luminal y

por ende alteran la capacidad del moco para prevenir el contacto con los microorganismos y su capacidad protectora.

Por otro lado, las características de la alimentación han ido cambiando rápidamente. Actualmente encontramos un sinnúmero de aditivos alimentarios en la mayoría de los alimentos procesados, añadidos con la finalidad de dar estabilidad a las mezclas, mejorar el sabor, la textura y prolongar la vida de anaquel. Existen aditivos estabilizadores como conservadores, texturizantes como los emulsionantes, agentes tensoactivos y fosfatos, espesantes y aglomerantes. Como si no fuera suficiente la ingesta de todos estos químicos que deben de interactuar con nuestro intestino, tenemos la presencia de contaminantes en

alimentos, como son los residuos de plaguicidas, contaminantes metálicos, no metálicos provenientes de envases, fertilizantes, petróleo, radiactivos y de origen microbiano. Todas estas sustancias ingeridas van a interactuar con nuestra microbiota y con los factores de defensa de la barrera intestinal, generando la alteración en la primera línea de defensa de la barrera intestinal con la consecuente alteración de la permeabilidad. Actualmente existen regulaciones respecto a estos aditivos, pero lo que se modula es la toxicidad aguda y no se evalúan los efectos a nivel más profundo como en la microbiota y la barrera¹⁶. La alteración en este equilibrio resulta en un ambiente luminal proinflamatorio que contribuye a la progresión de inflamación crónica de bajo grado que favorece enfermedades metabólicas y funcionales¹⁷. En específico, el uso de emulsionantes disminuye el espesor del moco, la hidrofobicidad y se han asociado con el riesgo de colitis, síndrome metabólico¹⁸, enfermedades cardiovasculares¹⁶ y cáncer de colon¹⁹, entre otros. El consumo de fosfatos en exceso, presente en carnes rojas, se asocia a daño renal y cardiovascular²⁰. Otros efectos deletéreos de los aditivos se han relacionado con reacciones de hipersensibilidad²¹ y alergias²². Otro factor que puede generar alteraciones en la permeabilidad es el consumo de alcohol.

Evaluación de la permeabilidad intestinal

Se han descrito diferentes enfoques para la medición de la integridad y permeabilidad de la barrera intestinal. Las diversas técnicas varían de acuerdo con las moléculas utilizadas y los compartimentos evaluados (tejido intestinal, sangre u orina). Entre las técnicas que

han demostrado mayor sensibilidad encontramos las siguientes.

SACÁRIDOS

El uso de estas moléculas se basa en el principio de que la excreción urinaria de moléculas ingeridas oralmente puede cruzar la barrera intestinal por vía paracelular (de manera incrementada cuando existen alteraciones de la permeabilidad), ingresando al torrente sanguíneo para ser filtradas por el glomérulo renal y posteriormente excretadas en la orina. Por tal motivo, la fracción excretada por la orina puede servir como una medición indirecta de la permeabilidad. Las moléculas más utilizadas son lactulosa, sucralosa y manitol, que se absorben en el intestino delgado en un tiempo de 0 a 2 horas y en el colon de 8 a 24 horas; es decir, que el tiempo de absorción y excreción reflejará la permeabilidad de cada zona. La lactulosa es una molécula de 342 Dalton, de 9.7 Å, por lo que cruza en la vía de fuga y en los sitios donde existe daño epitelial; por otro lado, el manitol es una molécula más pequeña, de 182 Dalton y 7Å, y se considera que cruza a través de la vía de los poros. Sin embargo, es difícil saber realmente por cuál vía cruzan estas moléculas, por lo que estas pruebas aún no están completamente estandarizadas y falta mayor validación²³.

ESTUDIOS IN VITRO

En biopsias intestinales se mide la transferencia de moléculas utilizando cámaras especiales, así como la resistencia transepitelial y medidas de corriente. Otra forma es la medición cuantitativa de las proteínas de unión

estrecha en las biopsias. Sin embargo se han descrito importantes diferencias entre los estudios *in vivo* vs. los *in vitro*²⁴.

TÉCNICAS MEDIANTE ENDOSCOPIA

Se puede realizar la medición de la permeabilidad mediante dos técnicas endoscópicas: la endomicroscopia confocal y la medición de la impedancia de la mucosa. En la endomicroscopia se administra fluoresceína intravenosa y en caso de fuga se observará la salida de esta a través del intestino²⁵. En contraste, la medición de la impedancia se realiza mediante la inserción de una sonda por el canal de trabajo del endoscopio, la cual entra en contacto con la mucosa duodenal y determina la impedancia a este nivel. Sin embargo, se necesita mayor validación en estos estudios.

INTESTINO PERMEABLE Y SII

La evidencia acerca de la asociación entre SII y las alteraciones de la permeabilidad intestinal fueron descritas recientemente. Se estima que entre el 12 y el 50% de los pacientes con SII pueden cursar con alteración en la permeabilidad. Las primeras observaciones fueron realizadas en pacientes con SII-diarrea (SII-D) y SII-postinfeccioso (SII-PI). Zhou, et al. lograron demostrar la asociación entre la permeabilidad y la hipersensibilidad²⁶ mediante la evaluación de 54 pacientes con SII-D y 22 controles, utilizando lactulosa y manitol a la par de estimulación termal y visceral. El 39% de los pacientes mostró incremento en la permeabilidad comparado con los controles sanos y tuvieron mayor intensidad del dolor comparado con los pacientes con SII-D que no

tenían alteraciones en la permeabilidad, por lo que las alteraciones en la permeabilidad se pueden asociar a síntomas más severos en SII.

Se ha descrito que la permeabilidad paracelular está regulada por los complejos de unión apical intercelular en la barrera de la mucosa intestinal que se componen de uniones estrechas y uniones adherentes. Wilcz-Villega, et al.²⁷ demostraron que la expresión de las proteínas de las uniones estrechas y la molécula de unión-A se encuentra disminuida de manera significativa en pacientes con SII, esto estudiado en biopsias cecales. Aunado a ello, se observó que la disminución en la expresión se asoció a síntomas más severos en pacientes con SII-mixto (SII-M).

Otros autores han reportado que la distribución celular de las proteínas de las uniones estrechas se encuentra alterada en el SII y que existen diferencias entre los subtipos²⁸. La ocludina y la claudina 1 se encuentran afectadas en el SII-D y las alteraciones en la distribución subcelular se han descrito en los otros subgrupos (SII-M y SII-estreñimiento [SII-E]). También se ha reportado que la expresión de ocludina se encuentra más baja en pacientes con mayor intensidad del dolor ($p < 0.05$). La e-cadherina es uno de los componentes principales de las uniones adherentes que regula la función de la barrera y mantiene el contacto celular. Se encuentra reducida en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales y recientemente se ha descubierto que también en dispepsia funcional²⁹. En pacientes con dispepsia funcional se encontró disminución de la resistencia eléctrica transepitelial e incremento del paso paracelular comparado con sujetos sanos, así como expresión anormal en la adhesión de

proteínas celulares a nivel de las uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas. En cuanto a la e-cadherina³⁰ y el SII, Wilcz-Villega, et al. demostraron que la expresión disminuida de e-cadherina en la superficie epitelial del ciego de pacientes con SII se asocian a mayor duración de los síntomas, especialmente en SII-M.

TRATAMIENTO

Se cuenta con escasa evidencia con respecto al tratamiento de la permeabilidad intestinal en el contexto de pacientes con SII. La mayoría de lo descrito hasta ahora se basa en hallazgos observados en otras patologías que cursan con permeabilidad intestinal alterada, como la enfermedad inflamatoria intestinal.

Entre las opciones de tratamiento que han demostrado la reducción de la inflamación y restauración de la permeabilidad de la barrera intestinal tenemos el uso de ácidos grasos, probióticos y prebióticos, cambios en la dieta, glutamina, vitamina D, polifenoles y otros³¹.

Ácidos grasos de cadena corta

En específico, el butirato es un ácido graso de cadena corta producido por la fermentación bacteriana de carbohidratos. Su producción es dependiente de la actividad de la butiril-coenzima A (CoA)/acetato-CoA y su actividad máxima se observa cuando la fibra degradable y el almidón coinciden equilibradamente.

Los efectos del butirato en el lumen intestinal son la estimulación de la producción de moco, aumento del flujo sanguíneo de la mucosa,

generación de medio ácido y estimulación de la absorción de agua y electrolitos. Mediante la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 13 y actividad de histona desacetilasa logra modificar la expresión de claudina 2, ocludina, cingulina, ZO-1 y ZO-2, contribuyendo a la restauración de la barrera intestinal. Sus efectos son dependientes de la concentración, es decir, las concentraciones bajas son benéficas en la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis; pero su exceso induce apoptosis severa de las células epiteliales intestinales, alterando la permeabilidad³². Dado lo anterior, se ha considerado que la cuantificación de butirato en heces fecales es un indicador indirecto de la adecuada función de la barrera intestinal^{33,34}. Se ha demostrado mediante estudios experimentales que el tratamiento con butirato logra la reversión de la permeabilidad intestinal incrementada observada en pacientes con inflamación crónica³⁵.

Probióticos y prebióticos

La microbiota intestinal estimula la producción y degradación del moco por las células epiteliales, logrando su adecuada regulación. La disbiosis modifica las características de esta capa mediante dos mecanismos. El primero es la disminución de la degradación de la capa de moco y como consecuencia de su acumulación se aumenta el grosor. El segundo mecanismo posee un efecto contrario, que está dado por la degradación incrementada de mucina, perdiéndose con ello la protección de la barrera intestinal contra agentes patógenos.

Se ha demostrado que los probióticos logran la mejoría de la barrera intestinal y la protección de su estructura. Entre las cepas con evidencia

encontramos a *E. coli* Nissle 1917, que ha mostrado un incremento en la expresión de ZO-2 y expresión de claudina 14 en las infecciones por *E. coli* enteropatógena³⁶. El probiótico VSL3 incrementa la expresión de ZO-1 y ocludina por la acción de sus cepas *B. infantis* Y1 y *Lactobacillus plantarum* MB452³⁷. Otras de las cepas identificadas que logran regular las uniones estrechas y mejorar con ello la permeabilidad intestinal son *L. plantarum*, *Lactobacillus salivarius* UCC118 y CCUG38008, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* cepa DN-114 001 y *L. casei* cepa Shirota.

Por otro lado, los prebióticos pueden tener efecto sobre la barrera intestinal. Entre ellos se ha demostrado que los oligosacáridos (galactooligosacáridos y fructooligosacáridos) modulan la microbiota y con ello la función de la barrera intestinal³⁸.

Dieta

Los efectos de los alimentos sobre la permeabilidad intestinal dependen de la susceptibilidad genética del individuo y de los componentes de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que las dietas altas en grasas están asociadas con disbiosis, modificando con ello las características de la barrera intestinal³⁹. Por otro lado, las dietas ricas en fructuosa (endulzante, muy utilizado, hoy en día) se asocian con sobrecrecimiento bacteriano y por ende con aumento de la permeabilidad intestinal⁴⁰.

Glutamina

Se ha demostrado que los factores lumenales (nutrientes, bacterias y productos bacterianos,

glutamina) pueden restaurar la permeabilidad intestinal dañada por infecciones bacterianas o inflamación crónica. La glutamina forma parte importante de estos componentes y se cree que logra la preservación de la barrera intestinal, aunque se desconoce el mecanismo molecular involucrado, además de su función como sustrato metabólico⁴¹.

Respecto al SII, Zhou, et al.⁴² evaluaron el uso de glutamina en SII-PI mediante un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y reportaron una respuesta terapéutica en el 79.6% del grupo de glutamina vs. el 5.8% del grupo placebo, con mejoría en el número de evacuaciones, escala de Bristol, así como mejoría en la permeabilidad medida con lactulosa y manitol urinarios. Sin embargo, hasta el momento no hay más estudios en la materia.

Vitamina D

Esta vitamina es parte fundamental en el mantenimiento de la función de la barrera intestinal y los polimorfismos de su receptor se han asociado con el desarrollo de inflamación intestinal crónica. La vitamina D interviene en la estimulación de la diferenciación celular mediante la activación de su receptor y actúa en sinergia con el butirato. Debemos recordar que la diferenciación celular implica la expresión de proteínas de unión en las células intestinales, aunque la evidencia disponible actualmente no ha logrado aclarar el vínculo exacto entre la expresión del receptor y las proteínas de unión intestinal. Por tal motivo, se requieren más estudios para recomendar el uso de vitamina D en el contexto de patologías que cursan con permeabilidad intestinal alterada⁴³.

Polifenoles y otros

Se ha descrito el uso de polifenoles y fermentados, en específico el kéfir, en patologías que cursan con alteración en la permeabilidad intestinal, sin embargo, no hay estudios acerca de su uso en SII⁴⁴.

CONCLUSIONES

La barrera intestinal es una entidad dinámica y compleja, que muestra una estrecha relación con diversos factores externos e internos. Actualmente se ha demostrado que esta interacción puede modificar sus características, aunque la mayoría de los mecanismos exactos aún no se han esclarecido por completo. Las alteraciones de la permeabilidad intestinal se han encontrado en diversas patologías orgánicas que cursan con inflamación crónica y con el paso del tiempo se ha demostrado que forma parte de la fisiopatología del SII. Es importante aclarar que la alteración de la permeabilidad intestinal no es un diagnóstico, sino un mecanismo fisiopatológico que puede estar presente en estas patologías. Hasta ahora no hemos logrado su completa comprensión, lo cual abre la puerta a futuras investigaciones con enfoques terapéuticos.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.
2. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151-63.
3. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med*. 1962;31:307-22.
4. Gómez Escudero O, Macías Lara CC. Síndrome de intestino irritable: de la fisiopatogenia al tratamiento. En: Yamamoto Furusho JK, Uscanga L, editores. *Gastroenterología traslacional*. 1.ª ed. Ciudad de México: Permanyer; 2014. pp. 81-100.
5. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516-26.
6. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GMH, Schütte A, et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provides the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev*. 2014;260:8-20.
7. Barcelo A, Claustre J, Toumi F, Burlet G, Chayvialle JA, Cuber JC, et al. Effect of bile salts on colonic mucus secretion in isolated vascular perfused rat colon. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1223-31.
8. Bergmann KR, Liu SX, Tian R, Kushnir A, Turner JR, Li H-L, et al. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am J Pathol*. 2013;182(5):1595-606.

9. Karimi S, Jonsson H, Lundh T, Roos S. Lactobacillus reuteri strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic Escherichia coli. *Physiol Rep*. 2018;6(2):e13514.
10. Terciolo C, Dapoigny M, Andre F. Beneficial effects of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:67-82.
11. Dubreuil JD. Enterotoxigenic Escherichia coli targeting intestinal epithelial tight junctions: An effective way to alter the barrier integrity. *Microb Pathog*. 2017;113:129-34.
12. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007;2:e1308.
13. Peng L, Li Z-R, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139:1619-25.
14. Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:718-33.
15. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):9-21.
16. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519:92-6.
17. Etxeberria U, Arias N, Boqué N, Macarulla MT, Portillo MP, Milagro FI, et al. Shifts in microbiota species and fermentation products in a dietary model enriched in fat and sucrose. *Benef Microbes*. 2015; 6:97-111.
18. Rhodes JM. Dietary exposure to emulsifiers and detergents and the prevalence of cardiovascular disease. *QJM*. 2018;111(5):283-6.
19. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 2017;77(1):27-40.
20. Erem S, Razzaque MS. Dietary phosphate toxicity: an emerging global health concern. *Histochem Cell Biol*. 2018;150(6):711-9.
21. Velázquez-Sámano G, Collado-Chagoya R, Cruz-Pantoja RA, Velasco-Medina AA, Rosales-Guevara J. Reacciones de hipersensibilidad a aditivos. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(3):329-39.
22. Valluzzi RL, Fierro V, Arasi S, Mennini M, Pecora V, Fiocchi A. Allergy to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):256-62.
23. Rao AS, Camilleri M, Eckert DJ, Busciglio I, Burton D, Ryks M, et al. Urine sugars for in vivo gut permeability: validation and comparisons in irritable bowel syndrome-diarrhea and controls. *Am J Physiol* 2011;301:G919-G928.
24. Phillips T, Phillips T, Neutra M. Macromolecules can pass through occluding junctions of rat ileal epithelium during cholinergic stimulation. *Cell Tissue Res*. 1987;247:547-54.
25. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;147:1012-20.
26. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2009;146(1-2):41-6.
27. Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1140-51.
28. Bertiaux-Vandaele N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2165-73.
29. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, van Oudenhove L, Martinez C, Keita AV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262-71.
30. Wilcz-Villega E, McClean S, O'Sullivan M. Reduced E-cadherin expression is associated with abdominal pain and symptom duration in a study of alternating and diarrhea predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):316-25.
31. 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;14:189.
32. Peng LZ, He W, Chen, Holzman IR, Lin J. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatr Res*. 2007;61:37-41.
33. 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 Gastroenterology*. 2014;14:189.
34. Plöger S, Stumpf F, Penner GB, Schulzke JD, Gäbel G, Martens H, et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258: 52-9.
35. Venkatraman A, Ramakrishna BS, Pulimood AB, Patra S, Murthy S. Increased permeability in dextran sulphate colitis in rats: time course of development and effect of butyrate. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1053-9.
36. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. 2007;9(3):804-1.
37. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, Park Z, McCann MJ, Kelly WJ, et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol*. 2010;10:316.
38. 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;14:189.
39. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas Rde C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*. 2012;108(5):801-9.
40. Amasheh M, Andres S, Amasheh S, Fromm M, Schulzke JD. Barrier effects of nutritional factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1165():267-73.
41. Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, Fujita H, Yamana H, Shirouzu K. Effects of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier function in patients with advanced esophageal cancer. *Ann Surg*. 1998;227:485-91.
42. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2019;68(6):996-1002.
43. Li YC, Chen Y, Du J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:179-83.
44. Gouveia Peluzio MC, de Moura E Dias M, Martinez JA, Milagro FI. Kefir and intestinal microbiota modulation: Implications in human health. *Front Nutr*. 2021;22(8):638740.