

Implicaciones de la microbiota intestinal en las enfermedades crónicas del hígado

Implications of the intestinal microbiota in the chronic liver diseases.

Dr. Alfredo Arredondo Bruce^{1*,**}  <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

Dr. Alfredo E. Arredondo Rubido^{1,***}  <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

¹ Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, Camagüey. Cuba.

* Autor de la correspondencia: alfredoab.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

La microbiota se refiere al conjunto de todos los de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios de los cuerpos de los seres vivos pluricelulares, tales como el cuerpo humano. Las modificaciones del eje intestino-hígado se ha convertido en la actualidad en un grave problema científico al haberse encontrado en diversas investigaciones, que esta microbiota está relacionada con el daño hepático con independencia de la causa de la lesión hepática. Se realizó una revisión sistemática sobre las implicaciones de la microbiota intestinal en las enfermedades hepáticas. Se realizó una revisión de artículos científicos publicados entre 2012 y 2018 en diversas bases de datos en línea. Se presenta el conocimiento existente hasta el momento sobre la microbiota intestinal en pacientes portadores de enfermedades hepáticas, con hincapié en las hepatitis C y la cirrosis hepática. La composición de microbiota de intestino estuvo asociada con el perfil inflamatorio y marcadores de fibrosis hepática, las que mejoraron con el tratamiento de antivirales de acción directa aunque las medidas de permeabilidad intestinal e inflamación permanecían inalteradas. Se reporta mejoría de los pacientes portadores de hepatitis viral tipo C, con antivirales de acción directa la cual estuvo asociada con modificaciones de la microbiota intestinal, que se correlacionó con mejoría en la fibrosis e inflamación hepática, los avances en este campo abren nuevas perspectivas en la biomedicina.

Palabras clave: microbiota, cirrosis hepática, virus hepatitis C, respuesta virológica sostenida, antivirales directos, interferón

SUMMARY

Microbiota refers to the whole of microorganisms located in a normal way in different places of the bodies of pluricelular living beings, like the human body. The modifications of the axis intestine-liver have become a serious scientific problem, because in different researches researchers have found that this microbiota is related to hepatic damage depending on the cause of this hepatic lesion. To carry out a systematic review on the implication of intestinal macrobiota in liver diseases. The scientific articles published in the period 2012-2018 in different databases on line were reviewed. A total of 26 bibliographic sources were used, original articles and reviews. The authors present knowledge existent up to the moment on intestinal microbiota in patients who have liver diseases, making emphasis on hepatitis C and hepatic cirrhosis. The composition of the intestine microbiota was associated to an inflammatory and markers of hepatic fibrosis that improved with the treatment of direct action antivirals although the measures of intestinal permeability and inflammation remained inalterably. It is reported an improvement of patients carriers of viral hepatitis type C with the use direct action retrovirals, what was linked to modifications in the intestinal microbiota, and correlated to an improvement of fibrosis and liver inflammation; the advances obtained in this field open new perspectives in biomedicine.

Key words: microbiota; hepatic cirrhosis; hepatitis C virus; sustained virological answer.

Recibido: 08/04/2019.

Aceptado: 17/02/2020.

INTRODUCCIÓN

El término microbioma, propuesto inicialmente por Joshua Lederberg, en 1958, se refiere a la totalidad de elementos genéticos de los microorganismos que habitan el organismo humano y sus interacciones.⁽¹⁾

La microbiota normal, flora microbiana normal, o microbioma humano es el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios de los cuerpos de los seres vivos pluricelulares, tales como el cuerpo humano.⁽¹⁾ La

microbiota puede ser definida como los microorganismos que son frecuentemente encontrados en varias partes del cuerpo, en individuos sanos.⁽²⁾

Esta microbiota normal está en relación simbiótica comensal con el hospedador, ya que también se obtienen ventajas de ellos tanto como ellos la obtienen del individuo; estos ayudan en la digestión del alimento, producen vitaminas y protegen contra la colonización de otros microorganismos que pueden ser patógenos, lo cual es llamado antagonismo microbiano.⁽³⁾

Tenemos en el cuerpo aproximadamente 100 billones de microorganismos los cuales se benefician de nosotros y nosotros de ellos. A pesar de tener más bacterias que células propias, el microbioma solo cuenta con 200 gramos aproximadamente de toda la masa del cuerpo humano. Muchas personas han creído –y siguen creyendo- que las bacterias son malas pero una gran mayoría de ellas realizan funciones vitales como la intervención en la expresión de genes y prevención de enfermedades; es por eso que el microbioma también ha sido llamado «el órgano perdido» y «el genoma extendido».^(1,3)

En octubre del año 2017 se gestó el Proyecto Genoma Humano, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos anunció oficialmente el inicio de un proyecto de 5 años de duración dedicado al estudio del microbioma humano.⁽⁴⁾ El Proyecto Microbioma Humano (PMH)⁽⁴⁾ demostró que el cuerpo humano está colonizado por trillones de células microbianas, que superan en más de diez veces el número total de las propias células, mientras que el genoma de dichos gérmenes contiene 100 veces más genes que el genoma.

De hecho, la secuencia del genoma nuclear humano demostró la existencia de un número sorprendentemente limitado de 26 000 unidades funcionales, lo que se ha dado en llamar el "rompecabezas de la complejidad del genoma humano", y ha dado lugar a la concepción de que la complejidad fisiológica y del comportamiento humano pudiera depender del gran número de genes microbianos presentes en el organismo.^(2,4)

El PMH también reveló relaciones antes insospechadas entre el ser humano y su microbiota, y sugiere la influencia de esta última en muchos de los eventos y procesos biológicos involucrados en la salud y enfermedad en el hombre.⁽⁵⁾

Las modificaciones del eje intestino-hígado se ha convertido en la actualidad en un grave problema científico al haberse encontrado en diversas investigaciones, que esta microbiota es el soporte principal de la cirrosis hepática y está relacionada con el daño hepático con independencia de la causa de la lesión hepática.^(6,7)

El aumento de la permeabilidad intestinal y un potencial crecimiento excesivo de bacterias patógenas (ej, staphylococcaeae, enterobacteriaeae y enterococcaeae) y una reducción de aquellas que cumplen un rol beneficioso al organismo (ej, lachnospiraceae, ruminococcaeae y clostridia del tipo XIV) han sido encontrados en los pacientes cirróticos.^(6,7)

También se ha encontrado que en los pacientes con hepatitis crónica por virus C el nivel circulante de lipopolisacáridos (LPS) aumenta, lo que sugiere una translocación microbiana que está relacionada con la inflamación hepática, que contribuye a la fibrosis y progresión de la enfermedad.^(8,9) Por otro lado la infección por virus de la

hepatitis C (VHC) está asociada a una alteración del perfil de la microbiota intestinal.^(10,11)

Por lo que se realiza esta revisión con el objetivo definir los cambios de la microbiota intestinal relacionados a las enfermedades hepáticas, muy en específico la cirrosis hepática y la hepatitis C.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en idioma inglés y castellano en revistas indexadas en *PubMed*, *Biomed Central*, *Scielo*, *Scopus*, *LILACS*. Para la búsqueda se utilizaron descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs) como: microbiota, cirrosis hepática, virus hepatitis C, respuesta virológica sostenida, antivirales directos, interferón.

Se incluyeron en la búsqueda de información tanto artículos originales como revisiones bibliográficas. La mayor parte de los artículos revisados fueron publicados entre 2012 y 2018, y se obtuvo un total de 64 artículos. Posteriormente se aplicaron criterios de selección basados en la relevancia, vigencia y aporte del tema, por lo que finalmente fueron elegidos 26 artículos para la realización de este artículo de revisión.

RESULTADOS

Los autores entienden que el término "flora o flora intestinal" es erróneo, ya que está bien establecido que las bacterias y otros microorganismos no son plantas; sin embargo, se usa para definir a los habitantes microscópicos en el humano.⁽²⁾ El término microbiota, el cual entendemos es el más apropiado, hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado; conformando ecosistemas microbianos.

Los más comunes son los *staphylococcus aureus*, *escherichia coli*, *candida albicans*, algunos de los cuales pueden causar enfermedades en casos especiales, por lo que se les llama patógenos oportunistas.⁽³⁾ Es de diferenciar que a veces, un microorganismo patógeno está incluido en esta relación, en este caso se refiere al hospedero como portador.⁽⁶⁾

La microbiota humana se divide en dos categorías:⁽²⁾

- Microbiota autóctona: engloba a aquellos microorganismos que colonizan al hospedero durante un tiempo prolongado, pueden participar en las funciones fisiológicas y han evolucionado junto a la especie.

- Microbiota alóctona: incluye a los microorganismos que se pueden encontrar en cualquier hábitat y en cualquier sistema, normalmente no contribuyen a la fisiología del hospedero y están presentes de forma transitoria o latente.

También se les clasifica por el tiempo de estancia en el hospedero siendo:⁽²⁾

- Microbiota latente: son los microorganismos que preserva el hospedero durante casi toda la vida, no presentan fluctuaciones mayores en su población y suelen tener actividad simbiótica con el hospedero.
- Microbiota transitoria: presenta fluctuaciones continuas en su población y suele no ser indispensable para la supervivencia del hospedero. Entre los cambios que afectan la colonización por estos microorganismos se encuentran: el cambio de hábitat, la edad, la estación del año, el uso de antibióticos, etc.

La microbiota intestinal contribuye al estado de salud del huésped, por sus funciones en nutrición, protección, desarrollo y proliferación celular e inmunomodulación. La velocidad de colonización y el tipo de microorganismo que coloniza tiene una gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune, la regulación de la permeabilidad y el mantenimiento del equilibrio intestinal, así como la determinación de la susceptibilidad a las infecciones microbianas entre otras enfermedades y de la sensibilidad a los antígenos o alérgenos de la dieta.⁽⁵⁾

El tracto gastrointestinal constituye una de las principales zonas de contacto con microorganismos potencialmente nocivos como bacterias y virus así como de toxinas y otros alérgenos, donde la mucosa forma la primera barrera ante ellos y desempeña una función primordial en la defensa del organismo frente a estos. Su función protectora depende de los componentes estructurales y funcionales de la mucosa intestinal, del sistema inmune y de sus interacciones con la microbiota intestinal.⁽¹²⁾

Los patógenos normalmente alteran la permeabilidad intestinal, mientras que las bacterias comensales beneficiosas y los probióticos pueden contribuir al restablecimiento de ésta y de las uniones intercelulares, y favorecer la proliferación celular. La síntesis de defensinas y proteasas implicadas en su activación en las células de Paneth las que son moduladas por la microbiota intestinal.⁽¹³⁾

Ya en el Congreso Internacional de Hígado en Barcelona en el año 2012, se reportó que los factores que llevan a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) son muy poco conocidos, pero se conoce que NAFLD y la diabetes tipo 2 están caracterizadas por inflamación hepática y alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina. Nuevos datos presentados a la reunión mostraron que la microbiota intestinal podría tener un papel causal en el desarrollo de diabetes y NAFLD, independiente de la obesidad.^(14,15)

Aunque en una fase temprana de desarrollo del modelo animal, un estudio francés resalta la posibilidad de prevenir diabetes y NAFLD con el trasplante de microbiota de intestino, o sea la deposición de una nueva microbiota, normalmente a través de administrar el material fecal de un donador saludable en el colon de un destinatario enfermo.⁽¹³⁾

La reciente introducción de antivirales de acción directa (AAD) en la terapia de la hepatitis C, ha cambiado dramáticamente las proporciones de su cura, tanto en pacientes difíciles de tratar como en aquéllos con comorbilidades severas.⁽¹⁶⁾

Un número creciente de estudios han demostrado una mejora en la consistencia hepática lo que es un marcador de la disminución de la fibrosis hepática después de la erradicación del VHC.⁽¹⁷⁾ Esto puede estar relacionado con un impacto beneficioso en el eje intestino-hígado en estos pacientes y puede contribuir a reducir la velocidad la progresión de la enfermedad, influyendo en el control de futuras complicaciones potenciales.

Por otra parte recientes estudios no han demostrado ninguna mejoría significativa en la inflamación sistémica, endotoxemia, y composición de la microbiota intestinal en pacientes que lograron una respuesta virológica sostenida (SVR) después del tratamiento con el interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV).⁽¹⁸⁾

La introducción de los AADs también ha hecho posible el tratamiento eficaz de la hepatitis por virus C, en los pacientes con cirrosis hepática, y se esperan que los AADs reduzcan la morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad hepática crónica en un futuro cercano.⁽¹⁹⁾

En una investigación que evaluó los resultados de la erradicación del virus de hepatitis C, encontraron que estuvo relacionada con efectos beneficiosos sobre el eje del intestino-hígado, produciendo un cambio favorable en la composición de la microbiota intestinal que a su vez está relacionada con la mejoría en la retracción, inflamación y endurecimiento del hígado.⁽¹⁹⁾

Sin embargo Romana Ponziani et al,⁽¹⁸⁾ investigó las modificaciones en la composición de la microbiota intestinal que ocurre después de la erradicación de la infección por VHC con la terapia de AAD, el posible cambio en el estado inflamatorio y la permeabilidad intestinal, y delineó su correlación con la enfermedad hepática.

Para esto midieron las concentraciones de Zonulin-1 (ZO1) y LPS, así como la determinación de calprotectin fecal para medir el grado de inflamación local. La inflamación sistémica fue evaluada por la dosificación de 27 moléculas con efectos anti y pro inflamatorios, lo cual incluyeron citocinas, quemocinas, y factor de crecimiento (ie, interleukina [IL] 1-beta, IL1 agonista del receptor [IL1-ra], IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12, IL13, IL15, IL17, factor de crecimiento del fibroblasto [FGF]-beta, factor estimulante de las colonias de granulocitos, [G-CSF], factor estimulante de las colonias de granulocito- macrófago [GM-CSF], interferón [IFN]-gamma, C-C motif chemokine ligand [CCL] 2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, C-X-C motif chemokine ligand [CXCL] 10, factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF]-BB, y factor de necrosis tumoral [TNF]-alpha).

Dentro de los primeros cambios encontrados después del tratamiento de AAD se pudo observar cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal, que fue independiente de las modificaciones en la función de la barrera intestinal. Este fenómeno puede relacionarse a la mejora en función hepática que es el resultado de la cura de la infección, produciendo un aumento en la producción de ácidos biliares. De hecho, la composición y el volumen de secreción de la bilis, es importante para la formación de la microbiota intestinal, donde los ácidos biliares ejercen un efecto antimicrobiano directo modulando la composición de la microbiota intestinal que actúa recíprocamente con el receptor de X del farnesoid (FXR).⁽²⁰⁾

En los pacientes con cirrosis hepática, la disminución en la concentración de ácidos biliares en el intestino y su conversión a ácidos biliares secundarios puede llevar al

potencial crecimiento excesivo de bacterias patógenas como enterobacteriaceae, staphylococcus y enterococcus.⁽²⁰⁾

Esto ha sido observado en los pacientes portadores de virus de hepatitis C, los que muestran una mejoría significativa después del tratamiento con AAD. El aumento de la presencia de Veillonellaceae que ha sido informado en pacientes cirróticos,⁽²¹⁾ sufre una reducción después de la erradicación del virus, también se ha descrito una pobre presencia de Methanobrevibacter antes del tratamiento con AAD, el Methanobrevibacter smithii pertenece al phylum de Archaea, que produce la hidrolasa de las sales biliares, una enzima involucrada en la detoxificación de los ácidos biliares.⁽²²⁾

Su depleción podría comprometer el mecanismo proteccionista contra los ácidos biliares, contribuyendo a cambios en la composición de la microbiota intestinal. Estudios que han comparado la composición de la microbiota intestinal en los pacientes con infección por VHC con o sin cirrosis hepática y sujetos sanos pero solo uno ha enfocado los cambios inducidos por la terapia del antiviral.⁽⁸⁾

La gran mayoría de los estudios al respecto han demostrado cambios en la composición de la microbiota intestinal después del tratamiento con AAD.⁽¹⁸⁾ Sin embargo, el estudio de Bajaj, et al(23) no obtuvo cambios sustanciales en la microbiota de los pacientes después de la erradicación del VHC, este estudio incluyó un elevado número de pacientes sobre peso, obesos y diabéticos, (aproximadamente 25%).

Otro estudio,⁽¹⁸⁾ que incluyó solo pacientes Caucásicos, con la exclusión cuidadosa de pacientes con historia clínica de ingestión excesiva de alcohol, diagnóstico concomitante de hígado graso no alcohólico (NAFLD), hepatitis crónicas por virus B (HBV), infección por VIH, enfermedad hepática autoinmune o colestásica, diabetes, obesidad o enfermedades intestinales, presencia de carcinoma del hepatocelular (HCC) u otro tumor, así como el tratamiento con antibióticos, prebióticos, laxantes con disacaridasas no absorbibles, ácido ursodeoxicólico, o inhibidores de bomba de protones durante los últimos tres meses antes del período del estudio, condiciones concomitantes que afectan la composición de microbiota intestinal.

Evaluó si la cura de infección por VHC con AADs pudiera haber mejorado la permeabilidad e inflamación intestinal, ya que una permeabilidad intestinal aumentada con translocación bacteriana representa un mecanismo bien caracterizado de daño hepático en pacientes co infestados con HCV-VIH, como dato interesante aunque los pacientes cirróticos secundarios a hepatitis crónica por VHC mostraron una expresión más alta de calprotectin, ZO1, y LPS que los sujetos saludables, estos parámetros permanecían inalterados después del tratamiento de AAD.

Se ha demostrado que los pacientes con hepatitis crónica por virus C, tienen una mayor producción de citoquinas y quimoquinas que se pueden regular por la erradicación viral.^(24,25) De hecho, la terapia del antiviral mejoró las concentraciones de IL1-ra, IL2, IL5, FGF-elemento esencial, GM-CSF, IFN-gamma, C-C motif chemokine ligand [CCL] 2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, C-X-C motif chemokine ligand [CXCL], PDGF-BB, y niveles de plasma de TNF-alfa significativamente, lo que demostró que el tratamiento con AAD permitió modificar la composición de la microbiota intestinal y reducir pero no eliminar la inflamación sistémica.

Estos resultados están parcialmente de acuerdo con aquéllos de Bajaj et al,⁽²³⁾ quién informó la persistencia de inflamación sistémica y endotoxemia en los cirróticos por VHC después de SVR.

Probablemente cuando ya se ha establecido la cirrosis, la erradicación del VHC no es suficiente para mejorar la función de eje intestino-hígado, por lo menos en un término corto. Quizás en los pacientes cirróticos severos por VHC con hipertensión portal, la erradicación del virus puede producir cambios significativos en la barrera intestinal, sobre todo a largo plazo.

La IL17 era la única citoquina que muestra un comportamiento inverso, aumentando después del tratamiento con AAD.⁽²⁵⁾ Esto no es sorprendente, cuando se ha visto que la IL17 está involucrada en la resolución espontánea de infección aguda por VHC, y ejerce un papel proteccionista en la lesión hepática en fase crónica, y su producción se suprime por la producción de NS4-inducido de IL10 y TGF-beta.⁽²⁴⁾ Otros autores informaron resultados opuestos con una reducción de niveles de IL17 después del erradicación del virus,⁽²⁵⁾ creemos que esto puede depender de la compleja biología de los linfocitos T productores de IL17 y en la heterogeneidad de metodología usada.

Ponziani et al,⁽²⁶⁾ demostró una regresión de cirrosis hepática en las biopsias realizadas 4 años después de SVR, pero las señales de inflamación todavía eran notables; esto puede sugerir que la translocación bacteriana y la inflamación intestinal puedan continuar ejerciendo un estímulo pro inflamatorio que incluso mantenga una lesión hepática después de la erradicación el virus.

Por consiguiente, en esta investigación, se ha encontrado que el tratamiento de AAD permitió modificar la composición de la microbiota intestinal y reducir pero no eliminar la inflamación sistémica. Estos resultados están parcialmente de acuerdo con aquéllos de Bajaj et al,⁽²³⁾ quién informó la persistencia de inflamación sistémica y endotoxemia en los cirróticos por HCV después de SVR.

También se ha encontrado mejoría en la inflamación, y una disminución en los marcadores de fibrosis hepática medida por elastosonografía 2D y el score bioquímico de APRI y FIB-4.^(8,15) Creemos que esto puede explicarse por el efecto beneficioso en la inflamación hepática y la regresión parcial y precoz de la fibrosis, consecuente a la cura de infección de VHC, lo que ha sido confirmando por otras experiencias recientemente publicadas.^(17,19)

Finalmente, esta revisión muestra la existencia de cambios favorables en la composición de la microbiota intestinal que sigue el tratamiento exitoso por AAD, lo que correlaciona la mejoría de la inflamación sistémica y parámetros de consistencia hepática. De hecho, se pusieron en correlación enterobacteriaceae, staphylococcus, y abundancia de veillonellaceae que estaban muy reducidos después del tratamiento de AAD, demostrado por la relación entre los valores de consistencia hepática y niveles plasmáticos de citoquinas inflamatorias CXCL10, CCL2, IL1-ra, TNF-alfa, GM-CSF, e IFN-gamma.

Esto bien puede ser un epifenómeno de la mejoría en la función hepática después de la erradicación del HCV pero también sugiere que un cambio favorable en el perfil de la microbiota intestinal pudiera contribuir a modular la respuesta inflamatoria en estos pacientes.

CONCLUSIONES

En conclusión, los pacientes cirróticos relacionados o no con la infestación por VHC sufren de una alteración en la composición de la microbiota intestinal y una permeabilidad intestinal aumentada que lleva a la translocación bacteriana y un estado pro-inflamatorio y pro-fibrótico del hígado. Y donde el tratamiento con AAD modula la composición de la microbiota intestinal lo que contribuye a la reducción en los parámetros inflamatorios y consistencia hepática. Aunque la persistencia de inflamación sistémica y endotoxemia sugiere que la cura de la infección por VHC solamente no puede sanar el trastorno intestinal causado por la cirrosis hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Añé Kourí A L. El viroma humano. Implicaciones en la salud y enfermedad. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2018 [citado 03/01/2019]; 17(3): 376-85. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000300376&lng=es
2. Ariza-Andraca R, García-Ronquillo M. El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. Rev Cirug y Ciruj [Internet]. 2016 [citado 03/01/2018]; 84(1): 31-5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirurgia-cirujanos-139-articulo-el-microbioma-humano-su-papel-X0009741116539900>
3. Kern T, Nielsen T. Oral Microbiota and Liver Disease. In The Human Gut-Liver-Axis in Health and Disease [Internet] 2019 [citado 07/01/2019] ; 105-120. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-98890-0_7
4. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Resec [Internet]. 2009 [citado 03/01/2019]; 19:2317-23. Disponible en: <http://genome.cshlp.org/content/19/12/2317.full.html>
5. Almaguer Mederos LE, Martínez Martínez W, Guach Hevia D. Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2018 [citado 03/01/2019]; 17(1): 48-57. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000100007&lng=es
6. Qin N, Yang F, Li A. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. Nature. 2014; 513(7516): 59–64. Citado en PubMed; PMID: 25079328.
7. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. J Hepatol 2014; 60(5): 940–7. Citado en PubMed; PMID: 24374295.

8. Heidrich B, Vital M, Plumeier I, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int.* 2018; 38(1): 50-8. Citado en PubMed; PMID : 28561276.
9. Reid M, Ma Y, Scherzer R. Contribution of Liver Fibrosis and Microbial Translocation to Immune Activation in Persons Infected With HIV and/or Hepatitis C Virus. *J Infect Dis.* 2018; 217(8): 1289–97. Citado en PubMed; PMID: 29304196.
10. Aly AM, Adel A, El-Gendy AO, et al. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog* 2016 ; 8(1): 42. Citado en PubMed; PMID: 27625705.
11. Inoue T, Nakayama J, Moriya K. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67(6): 869–77. Citado en PubMed; PMID: 29718124.
12. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509(7500): 357-60. Citado en PubMed; PMID: 24739969.
13. Aguilar JC. Highlights from Barcelona 2012 International Liver Congress and EASL meeting. *Biotechnol Apl* [Internet]. 2013 Jun [citado 03/01/2019] ; 30(2): 145-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=48192>
14. Tedesco D, Thapa M, Chin C Y, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Lead to Production of Interleukin 17 by Intrahepatic T-Cell Receptor–Positive Cells and Pathogenesis of Cholestatic Liver Disease. *Gastroenterology* 2018 ; 154(8): 2178-93. Citado en PubMed; PMID: 29454797.
15. Madsen AL, Brach T, Kern T, et al. The Role of the Bacterial Microbiota in Alcoholic and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *The Human Gut-Liver-Axis in Health and Disease* [Internet] 2019 [citado 07/01/2019] ; 89-104. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328859182_The_Role_of_the_Bacterial_Microbiota_in_Alcoholic_and_Non-alcoholic_Fatty_Liver_Disease
16. Manns MP, Buti M, Gane E. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17006. Citado en PubMed; PMID: 28252637.
17. Chan J, Gogela N, Zheng H. Direct-acting antiviral therapy for chronic HCV infection results in liver stiffness regression over 12 months post-treatment. *Dig Dis Sci* 2018; 63(2): 486–92. Citado en PubMed; PMID: 28887750.
18. Romana Ponziani F, Putignani L, ParoniSterbini F, et al. Influence of Hepatitis C Virus Eradication With Direct-acting Antivirals on the Gut Microbiota in Patients with Cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(11-12): 1301- 11. Citado en PubMed; PMID: 30345704.
19. Dolmazashvili E, Abutidze A, Chkhartishvili N, et al. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: results of hepatology clinic HEPA experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(11): 1223–30. Citado en PubMed; PMID: 28857900.

20. Ciocan D, Rebours V, Voican CS, et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Scientific reports* [Internet] 2018 [citado 07/01/ 2019] ;8(1): 4822. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23146-3>
21. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut. *Dig Dis* 2015; 33(3):338–45. Citado en PubMed; PMID: 26045267.
22. Sacchi P, Cima S, Corbella M. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection. *Dig Liver Dis* 2015; 47(3):218–25. Citado en PubMed; PMID:25544657.
23. Bajaj JS, Sterling RK, Betrapally NS. HCV eradication does not impact gut dysbiosis or systemic inflammation in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(6): 638–43. Citado en PubMed; PMID:27417456.
24. Kared H, Fabre T, Bedard N, et al. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between Th17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog* 2013; 9(6)e1003422. Citado en PubMed; PMID: 23818845.
25. Sousa GM, Oliveira IS, Andrade LJ, et al. Serum levels of Th17 associated cytokines in chronic hepatitis C virus infection. *Cytokine*. 2012; 60(1): 138–42. Citado en PubMed; PMID: 22748467
26. Ponziani FR, Putignani L, Paroni Sterbini F, et al. Influence of hepatitis C virus eradication with direct acting antivirals on the gut microbiota in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(11-12): 1301-11. Citado en PubMed; PMID :30345704.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

** El autor principal de la investigación, redactó la introducción y discusión del manuscrito.

*** El autor participó en la redacción de la discusión del manuscrito y en la búsqueda de las referencias bibliográficas.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Arredondo Bruce A, Arredondo Rubido AE. Implicaciones de la microbiota intestinal en las enfermedades crónicas del hígado. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 July.-Ago. [citado: fecha de acceso]; 42(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3798/4878>