

Las alteraciones de la microbiota intestinal en la patogenia del hígado graso no alcohólico

Dannette Guíñez F.⁽¹⁾, Jaime Poniachik T.⁽²⁾, Martín Gotteland⁽³⁾, Fabien Magne⁽⁴⁾, Álvaro Urzúa M.⁽²⁾, Alexis Iracheta M.⁽²⁾, Edith Pérez de Arce O.⁽²⁾, Ana María Madrid S.⁽²⁾, Luis A. Videla C.⁽⁵⁾, Daniela Vera P.⁽²⁾, Caroll J. Beltrán M.⁽⁶⁾

⁽¹⁾Departamento de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾Servicio de Gastroenterología, HCUCH.

⁽³⁾Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, U. de Chile

⁽⁴⁾Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, U. de Chile

⁽⁵⁾Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, U. de Chile

⁽⁶⁾Laboratorio de Inmunogastroenterología, Servicio de Gastroenterología, HCUCH.

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently considered in Chile and worldwide, as the main cause of cirrhosis and liver transplantation. It is therefore one of the main public health objectives for reducing its prevalence. In last years, it was suggested that the intestinal microbiota (IM) might contribute to the pathophysiology of NAFLD, as well as in the progression toward nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis. It is known that changes in the composition of IM are associated with alterations in intestinal permeability and the production of inflammatory metabolites. These alterations are part of the pathophysiological mechanisms leading to the development of NASH. However studies on IM in patients with NAFLD and NASH in Chile are scarce. Through a research grant, recently awarded at the Hospital Clínico Universidad de Chile, we aim to confirm and characterize the intestinal dysbiosis associated with NAFLD in Chilean patients and to establish the relationship between the changes in microbial composition with the progression of liver damage. The description of these alterations represents an opportunity to explore new therapeutic approaches for future interventions. In effect, through the restoration of an intestinal microbial environment towards homeostasis in these patients, we expect to reverse or improve the progression of damage provoked by this disease.

Fecha recepción: mayo 2018 | Fecha aceptación: julio 2018

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una condición patológica caracterizada por la presencia de fibrosis y cambios en la arquitectura hepática normal con formación de nódulos de regeneración anómalos en el tejido hepático. Constituye una de las causas de mortalidad gastrointestinal frecuente en nuestro país, registrándose en el año 2011 una cifra de 23,6 casos de muertes asociadas a esta causa por cada 100.000 habitantes según el Departamento de Estadística e Información de Salud en Chile⁽¹⁾. En países desarrollados la cirrosis ha sido reportada como la 14^o causa de muerte⁽²⁾, demostrando a esta enfermedad como un problema de salud pública relevante no solo para nuestro país, sino también en el mundo.

Se ha descrito que diversas causas llevan al desarrollo de cirrosis. Entre ellas se incluye la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA), cuya incidencia ha ido en aumento en los últimos años y es frecuentemente asociada a obesidad y a síndrome metabólico (SM)^(3,4).

La EHGNA abarca un espectro de manifestación clínica que va desde la esteatosis hepática simple o hígado graso no alcohólico (HGNA), definida por la presencia de esteatosis en más de un 5% de los hepatocitos, hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), definida por la presencia de esteatosis asociada a inflamación portal y balonamiento en ausencia de otra causa secundaria, tal como el consumo excesivo de alcohol o drogas^(5,6). La progresión de la EHGNA a cirrosis se asocia a cambios tisulares que se caracterizan por una distorsión en la estructura sinusoidal hepática que lleva a complicaciones secundarias asociadas a una hipertensión portal, entre ellas encefalopatía hepática, ascitis y sangrado variceal⁽²⁾. En estadios más avanzados, la EHGNA puede predisponer al desarrollo de hepatocarcinoma con una tasa que va desde 2,4% en 7 años hasta un 12,8% en sólo 3 años de seguimiento^(3,6,7).

La prevalencia de la EHGNA varía de acuerdo a la población estudiada y su detección depende de la sensibilidad del método diagnóstico, reportándose un rango entre el 17-46%⁽⁶⁾. Pese a que la biopsia hepática es el estándar de referencia para diagnóstico de EHNA y para diferenciar EHGNA de EHNA, el método habitual costo-efectivo de diagnóstico de EHGNA es la ecografía⁽⁶⁾. Bajo esta técnica diagnóstica se reportó en una población acotada de Santiago de Chile una frecuencia de EHGNA de un 23,4%, similar a lo reportado a nivel mundial⁽⁸⁾.

Reducir la incidencia de EHGNA, así como su avance, constituye un objetivo prioritario para nuestro país en términos de salud pública. A esto se suma considerar que es una de las causas más frecuentes de daño hepático crónico e indicación de trasplante hepático ortotópico^(9,10). A consecuencia de esto, comprender la fisiopatología de la enfermedad resulta esencial para el desarrollo de estrategias de control que logren prevenir y/o detener la progresión de la EHGNA a cirrosis, así como evitar sus complicaciones.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La comprensión de los mecanismos que subyacen en la patogenia de la EHGNA ha presentado grandes avances en los últimos años. Los primeros estudios en modelos animales permitieron postular la hipótesis de los “dos golpes”, en la cual el “primer golpe” era referido a aquel proporcionado por la presencia de esteatosis hepática como resultado de hábitos de consumo de una dieta alta en grasa, el sedentarismo, la obesidad y la resistencia a la insulina. Este primer impacto puede predisponer a un “segundo golpe”, en el que se involucran un conjunto de mecanismos fisiopatológicos responsables de desencadenar la activación de vías proinflamatorias y profibrogénicas conducentes al daño crónico hepático de un individuo, como los

observados en la EHGNA⁽¹¹⁾. Sin embargo, actualmente esta teoría ha resultado ser insuficiente para dimensionar la complejidad de los mecanismos involucrados en la patogenia de esta enfermedad, lo que ha llevado a postular en estudios posteriores que la EHGNA sería el resultado de la presencia de múltiples factores, entre ellos ambientales, los que interactuarían entre sí hacia el desarrollo de la enfermedad en sujetos genéticamente susceptibles, acuñándose la hipótesis de “los golpes múltiples”⁽¹²⁾. Se suman a estos factores los hábitos nutricionales, principalmente relacionados a la dieta alta en grasas, la obesidad, el síndrome metabólico, el sedentarismo y los cambios en la composición de la microbiota intestinal (MI)⁽¹³⁾. Desde nuestra perspectiva se concibe a la esteatosis hepática como una consecuencia de la activación de vías metabólicas y proinflamatorias que participan en las alteraciones del eje hígado-intestino-microbiota, las que han sido asociadas a estrés oxidativo, estrés del retículo endoplasmático y disfunción mitocondrial^(14,15). En particular, se ha descrito que la disbiosis intestinal contribuye al desarrollo de la EHGNA, así como la progresión a formas más severas del espectro de esta patología⁽¹⁶⁾.

Disbiosis intestinal y EHGNA

La microbiota intestinal (MI) está compuesta por la totalidad de microorganismos que colonizan el intestino, incluyendo bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoos, la mayoría de estos con características no patogénicas, cohabitando en la barrera epitelial de manera simbiótica⁽¹⁷⁾. Se ha descrito que la MI tiene un rol regulador de procesos que participan en la inmunidad innata, así como en mecanismos de inmunotolerancia. Además, su composición afecta la metabolización de nutrientes y drogas, el grado de protección o competencia con la colonización de patógenos, la regulación de funciones endocrinas y la señalización neuronal, entre otras funciones^(18,19).

La caracterización de la MI y el análisis de su implicancia en procesos fisiológicos y fisiopatológicos ha sido posible con el uso de técnicas de laboratorio, tales como estudios moleculares basados en la metagenómica, los que permitieron la detección y clasificación de la MI así como su genoma^(17,18). En el adulto sano, se ha descrito el predominio de dos *phylum* principales: Bacteroidetes y Firmicutes, los que varían en su composición en el tiempo y a lo largo de las distintas porciones del intestino, según la población estudiada⁽¹⁹⁾. En la población chilena sana se ha descrito el predominio de ambos *phylum*⁽²⁰⁾. Además, la composición de la MI varía según la edad, la dieta, el uso de fármacos, así como por variaciones de determinantes genéticos del hospedero y el estado inmune del individuo⁽²¹⁾. Un desbalance en la composición de la MI o disbiosis es asociado a un amplio espectro de enfermedades, entre ellas: la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable, las alergias, diabetes mellitus 2, EHGNA y obesidad⁽¹⁷⁾.

La asociación entre la presencia de disbiosis intestinal y el desarrollo de EHGNA fue planteado en un comienzo a partir de estudios de cohortes de pacientes sometidos a *bypass* intestinal, en los cuales posterior a la cirugía, se observó la presencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) y esteatosis hepática, condiciones revertidas luego de la administración de metronidazol^(22,23). Esta asociación ha sido reforzada además en un modelo de ratones C57BL/6J axénicos alimentados con dieta alta en grasa en el que el trasplante de microbiota fecal (TMF), proveniente de un ratón singénico respondedor a la dieta hipergrasa (hiperglicémicos y con alza de citoquinas inflamatorias sistémicas), elevaron sus niveles de glicemia e inflamación a nivel hepático y desarrollaron esteatosis hepática a diferencia del TMF, proveniente de ratones no respondedores. Estos hallazgos fueron asociados a diferencias en la composición de la microbiota entre dos

tipos de TMF, en el que se demostró que el grupo respondedor presentaba un predominio de *phylum* Firmicutes, en comparación con los no respondedores, caracterizados por una mayor concentración de Bacteroidetes⁽²⁴⁾. Resultados similares han sido observados en humanos, en los que se ha reportado que pacientes con EHGNA diagnosticada a través de biopsia hepática, presentan una mayor concentración del *phylum* Firmicutes en comparación con sujetos sanos cuya composición es más abundante en Bacteroidetes. Además cambios en la composición de la MI, en las que se destaca una reducción en los niveles de Firmicutes, ha sido observada en pacientes EHGNA luego de 6 meses de un tratamiento probiótico, efecto correlacionado con un menor contenido hepático de triglicéridos⁽²⁵⁾. Estas evidencias sugieren que cambios en la composición de MI se asocian a la aparición y progresión de la enfermedad hepática por hígado graso.

El hígado y el intestino están interconectados, tanto anatómica como funcionalmente, mediante el sistema porta, responsable del 75% de la irrigación hepática⁽²⁶⁾. Mediante esta vía, el hígado se expone de forma constante a la entrada de microorganismos y sus componentes estructurales, entre ellos los lipopolisacáridos (LPS), y a nutrientes y metabolitos generados a nivel luminal en el colon. De esta manera, una disbiosis intestinal afecta la homeostasis hepática mediante diversos mecanismos patogénicos relacionados a la progresión de la EHGNA⁽²⁷⁾.

Disbiosis y disfunción de la barrera intestinal - respuesta inmune en EHGNA

En condiciones fisiológicas, la barrera intestinal está compuesta por distintos tipos celulares organizados a lo largo del intestino en vellosidades y criptas. El epitelio, que forma parte de esta barrera, se estructura de manera polarizada y organizada mediante diversos complejos de unión intercelulares, siendo las uniones estrechas (UE), localizadas

en el dominio apical de esta barrera, cruciales para su integridad. Estas regulan selectivamente el paso de iones y moléculas desde el lumen a la lámina propia y se caracterizan por su estructura dinámica, capaz de responder a diferentes estímulos, entre ellos modificaciones en la dieta y a cambios en la MI^(28,29). Además MI contribuye en la inmunomodulación del sistema inmune innato y adquirido a nivel intestinal⁽¹⁸⁾.

Mediante un estudio observacional se detectó que pacientes con EHGNA presentan una permeabilidad intestinal aumentada, demostrada por la mayor excreción urinaria de un marcador administrado por vía oral (EDTA, ácido etilendiaminotetraacético), equivalente a un 4,88% de la dosis oral administrada, en comparación con sujetos sanos, donde la excreción fue de un 2,04% (considerando que en condiciones normales solo se absorbe entre 1 a 3% en el intestino). El aumento de la permeabilidad intestinal en EHGNA además fue correlacionado con la severidad de la esteatosis hepática y la presencia de SIBO en estos pacientes⁽³⁰⁾, lo que sugiere que una mayor predisposición a la translocación paracelular de LPS, pudieran llevar a endotoxemia (vía portal), inflamación hepática y posterior esteatohepatitis y fibrinogénesis durante la progresión de esta patología⁽³¹⁾. Esta hipótesis ha sido comprobada en un modelo animal de inflamación colónica, inducida por sulfato de dextran (DSS), en el que la administración de una dieta alta en grasa indujo un aumento de la concentración de LPS plasmático, asociado a una mayor expresión hepática de los receptores tipo Toll 4 y 9 (TLR-4 y TLR-9). A su vez, en este modelo se evidenció la presencia de una mayor esteatohepatitis y fibrosis hepática, asociada a la expresión de genes de factores profibróticos, a diferencia de lo observado en ratones desafiados con DSS en presencia de una dieta normal⁽³²⁾.

Además se ha observado que pacientes con EHGNA presentan una alteración en la composición de la

MI, con disminución de *phylum* Bacteroidetes, presentando una mayor permeabilidad epitelial intestinal, en concordancia a una reducción en las uniones estrechas presentes en el epitelio, lo cual se relaciona a una disminución en el número de los linfocitos CD4+ y CD8 + en la lámina propia de la mucosa duodenal, asociado a un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias como interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interferón (IFN)- γ , a diferencia de lo observado en sujetos sanos. Hallazgos similares a los evidenciados en sujetos con EHGNA se ha observado en modelos animales de ratones obesos, lo cual confirma una alteración en el funcionamiento del sistema inmune⁽³³⁾.

Disbiosis intestinal y las alteración metabólicas

La microbiota intestinal tiene un rol importante en las funciones metabólicas del organismo hospedero. La MI es capaz de metabolizar diversos macronutrientes y moléculas, generando metabolitos tales como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), entre ellos butirato, propionato y acetato, los que son sintetizados a partir de carbohidratos y oligosacáridos no absorbibles. Estos metabolitos son utilizados como fuente de energía al ser absorbidos en el intestino del hospedero⁽³⁴⁾. Además la metabolización de nutrientes por la MI produce etanol (etanol endógeno) y otros componentes volátiles, los cuales se absorben a nivel intestinal y llegan al hígado por circulación portal. Esto ha llevado a plantear que la generación de alcohol endógeno pudiera ser un factor responsable del daño hepático, con características histológicas similares a las observadas en la esteatohepatitis alcohólica en pacientes con EHGNA⁽³⁵⁾.

La capacidad de la MI de inducir cambios metabólicos están relacionados a las características genéticas de su población, las que hoy en día pueden ser analizadas, utilizando la metagenómica y la metatranscriptómica⁽³⁶⁾. Se ha observado que en

condiciones de obesidad se generan cambios en la capacidad enzimática de la MI que favorecen la ingesta de una dieta calórica del hospedero. Además bajo estas condiciones la conversión de colina a metilamina (metabolito tóxico) es favorecida a nivel hepático, lo que promueve el daño y la generación de un estado proinflamatorio conducente a la EHGNA⁽³⁷⁾. A su vez, el déficit de colina generado por la formación de metilamina afecta los niveles de fosfatidilcolina, componente esencial en la estructura de la membrana celular y necesaria para la generación lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), induciendo así la acumulación de triglicéridos a nivel hepático por menor secreción de este último componente.

CONCLUSIÓN

La EHGNA es una de las epidemias del siglo XXI y la cirrosis con sus complicaciones, su consecuencia más grave. Esto se asocia a alta mortalidad y morbilidad, situación no ajena en nuestro país, donde casi el 30% de la población presenta EHGNA. El reconocimiento de la relación estrecha entre la MI y los procesos fisiopatológicos que llevan a EHGNA, representa una oportunidad terapéutica novedosa para esta afectación. Conocer la MI de estos pacientes es esencial para poder establecer intervenciones terapéuticas. Estudios del análisis de la composición microbiana intestinal son escasos en nuestro país. Recientemente nuestro grupo de investigación se adjudicó un proyecto de investigación destinado a demostrar la presencia de disbiosis intestinal en pacientes chilenos con EHGNA y establecer la relación de los cambios de composición microbiana con la progresión del daño hepático. Futuras aproximaciones terapéuticas dirigidas al restablecimiento de una microbiota intestinal homeostática podrían ser consideradas para reducir el avance del daño que se produce en EHGNA, incluida la cirrosis y sus complicaciones.

REFERENCIAS

1. Departamento de Estadística e Información de Salud (DEIS). Ministerio de Salud GdC. Indicadores Básicos de Salud Chile, 2011.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-61.
3. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:81-4.
4. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:85-95.
5. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3-13.
6. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
7. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54:1208-16.
8. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Perez-Ayuso RM *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009;29:82-8.
9. Castro L, Silva, G. Non-alcoholic fatty liver disease. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015;2015:600-12.
10. Díaz LA, Norero B, Lara B *et al.* Prioritization for liver transplantation using the MELD score in Chile: Results concluded three years from its inception. *Annals of Hepatology* 2018; en prensa.
11. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. *Annu Rev Pathol* 2016;11:451-96.
12. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038-48.
13. Brandi G, de Lorenzo S, Candela M, Pantaleo MA, Bellentani S, Tovoli F *et al.* Microbiota, NASH, HCC and the potential role of probiotics. *Carcinogenesis* 2017;38:231-40.
14. Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312:G413-G9.
15. Liu W, Baker RD, Bhatia T, Zhu L, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:1969-87.
16. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F *et al.* The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016;63:764-75.
17. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.

18. Boursier J, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease and the gut microbiome. *Clin Liver Dis* 2016;20:263-75.
19. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *WJG*. 2015;21:8787-803.
20. Fujio-Vejar S, Vasquez Y, Morales P, Magne F, Vera-Wolf P, Ugalde JA *et al*. The gut microbiota of healthy chilean subjects reveals a high abundance of the phylum verrucomicrobia. *Front Microbiol* 2017;8:1221.
21. Flint HJ, Duncan SH, Louis P. The impact of nutrition on intestinal bacterial communities. *Curr Opin Microbiol* 2017;38:59-65.
22. Madrid AM, Poniachik J, Quera R, Defilippi C. Small intestinal clustered contractions and bacterial overgrowth: a frequent finding in obese patients. *Diges Dis Sci* 2011;56:155-60.
23. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass--prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982;82:535-48.
24. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C *et al*. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013;62:1787-94.
25. Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC *et al*. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis--a longitudinal study. *PloS One* 2013;8:e62885.
26. Wachsberg RH, Bahramipour P, Sofocleous CT, Barone A. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2002;22:123-40.
27. Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *WJG* 2015;21:11597-608.
28. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:479-97.
29. Liang GH, Weber CR. Molecular aspects of tight junction barrier function. *Curr Opin Pharmacol* 2014;19:84-9.
30. Miele L, Valenza V, La Torre G, 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.
31. Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:338-48.
32. Gabele E, Dostert K, Hofmann C, Wiest R, Scholmerich J, Hellerbrand C *et al*. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol* 2011;55:1391-9.
33. Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X *et al*. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015;5:8096.
34. Altamirano-Barrera A, Uribe M, Chavez-Tapia NC, Nuno-Lambarri N. The role of the gut microbiota in the pathology and prevention of liver disease. *J Nutr Biochem* 2018;60:1-8.
35. Madrid AM, Gatica S, Chacón I, Toyos A, Defilippi C. Endogenous ethanol production, alterations in gastrointestinal motility and bacterial overgrowth and cirrhosis. *Rev Méd Chile* 2002;130:1329-34.

36. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A *et al.* Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2017;25:1054-62 e5.
37. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330-9.
38. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014;146:1513-24.

CORRESPONDENCIA

Caroll J. Beltrán Muñoz, PhD
Laboratorio de Inmunogastroenterología,
Servicio de Gastroenterología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8350
E-mail: cbeltran@hcuch.cl

