

# Rol de la alteración del eje microbiota-intestino-hígado en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica

Nicolás Ortiz-López<sup>(1,2)</sup>, Maximiliano Acevedo de la B.<sup>(3)</sup>, Tamara Vergara C.<sup>(3)</sup>, Larissa Aleman C.<sup>(1,2)</sup>, Jaime Poniachik T.<sup>(4)</sup>, Caroll Jenny Beltrán<sup>(2,5)</sup>

<sup>(1)</sup>*Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

<sup>(2)</sup>*Laboratorio de Inmunogastroenterología, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH*

<sup>(3)</sup>*Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

<sup>(4)</sup>*Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, HCUCH*

<sup>(5)</sup>*Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción*

## SUMMARY

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the leading causes of liver morbidity worldwide, including conditions such as hepatocellular carcinoma and the need for liver transplantation, with a particularly high prevalence in Latin America. The pathogenesis of MASLD is multifactorial, involving both genetic and environmental factors, including dysfunction of the gut-liver axis. The mechanisms involved in the progression of liver disease to cirrhosis are not yet fully understood. Recently, the intestinal microbiota has been recognized as playing a crucial role in disease progression by modulating systemic and hepatic inflammatory responses. In MASLD patients, microbial dysbiosis contributes to intestinal barrier dysfunction, increasing intestinal permeability and facilitating the translocation of microbial products to the liver, thereby exacerbating inflammation and hepatic damage. Additionally, alterations in bile acid levels and microbial metabolites further reinforce this pathological cycle. Therapeutic strategies aimed at restoring microbial balance—such as fecal microbiota transplantation, probiotics, prebiotics, and synbiotics—have shown promising results in modulating the microbiota-gut-liver axis and slowing MASLD progression. Further studies are needed to fully understand their impact on the pathophysiology of MASLD and to strengthen their integration into current therapeutic protocols for this disease.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, liver diseases, microbiota, non-alcoholic fatty liver disease, probiotics

**Fecha recepción: 11 octubre 2024 | Fecha aceptación: 22 octubre 2024**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) es el término más reciente para referirse a la enfermedad por hígado graso asociada con el síndrome metabólico<sup>(1)</sup>. MASLD es la causa más común de enfermedad hepática crónica y es la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado<sup>(2)</sup>. La prevalencia global de MASLD se estima en aproximadamente un 30% de la población general, alcanzando un mayor valor en América Latina con un 44,3% de prevalencia<sup>(3)</sup>. En Chile, MASLD es la principal causa de enfermedad hepática crónica y de trasplante<sup>(4)</sup>. Una investigación basada en datos de la Encuesta Nacional de Salud de Chile (2016-2017) demostró una prevalencia elevada de MASLD (39,4% por índice de hígado graso) en nuestra población local en comparación con otros países de la región<sup>(5)</sup>. Estas evidencias demuestran que la MASLD es un problema relevante de salud pública y elevan la necesidad de impulsar la comprensión de los componentes que participan en su fisiopatología, contextualizados en cada realidad geográfica.

La patogénesis de MASLD es multifactorial y su comprensión aún no es completa. Aunque el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que participan en el desarrollo y progresión de la enfermedad ha crecido significativamente en los últimos años, la contribución exacta de factores ambientales y genéticos, así como la de eventos extrahepáticos e intrahepáticos en la determinación del fenotipo de la enfermedad, sigue siendo poco definida<sup>(6)</sup>. De forma más reciente se ha descrito la participación en el desarrollo de MASLD de una alteración del eje intestino-hígado y la microbiota intestinal<sup>(7)</sup>. Respecto al eje microbiota-intestino-hígado, los tejidos enterohepáticos están estructurados en diversas áreas en las que se incluye las

barreras físicas, químicas, microbianas e inmunológicas, las que han evolucionado de manera conjunta para restringir la difusión de antígenos intestinales, microorganismos y estímulos microbianos hacia el hospedero, jugando un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio funcional del intestino<sup>(8)</sup>.

La microbiota, el intestino y el hígado se interrelacionan a través de distintos mecanismos. Uno de ellos es su conexión anatómica entre intestino e hígado, donde la mayor parte de la sangre venosa del intestino llega al hígado a través de la vena porta, la que contribuye con el 75% del flujo sanguíneo hepático. Esta interacción también es modulada por la microbiota, ya que el hígado es el primer órgano que recibe los productos microbianos, incluyendo sus metabolitos. A su vez, el hígado regula la función intestinal a través de la liberación de la bilis, que contiene ácidos biliares, inmunoglobulina A (IgA) y moléculas antimicrobianas que son excretadas directamente en el intestino delgado, afectando la composición de la microbiota<sup>(9)</sup>.

Durante los últimos años se han implementado diversas estrategias farmacológicas enfocadas principalmente en vías metabólicas involucradas en la progresión de MASLD. Sin embargo, existe una respuesta variable a estas terapias en los pacientes con MASLD, debido a la heterogeneidad interindividual de susceptibilidad al daño hepático<sup>(7)</sup>. En este escenario, la búsqueda de factores de riesgo que contribuyen a la progresión del daño hepático es necesaria para diseñar abordajes terapéuticos dirigidos a reducir el impacto de la morbilidad y mortalidad del paciente derivado de la disfunción hepática.

En esta revisión entregamos una visión general de las alteraciones del eje microbiota-intestino-hígado en MASLD, así como potenciales intervenciones terapéuticas que tienen por objetivo la modulación de este eje.

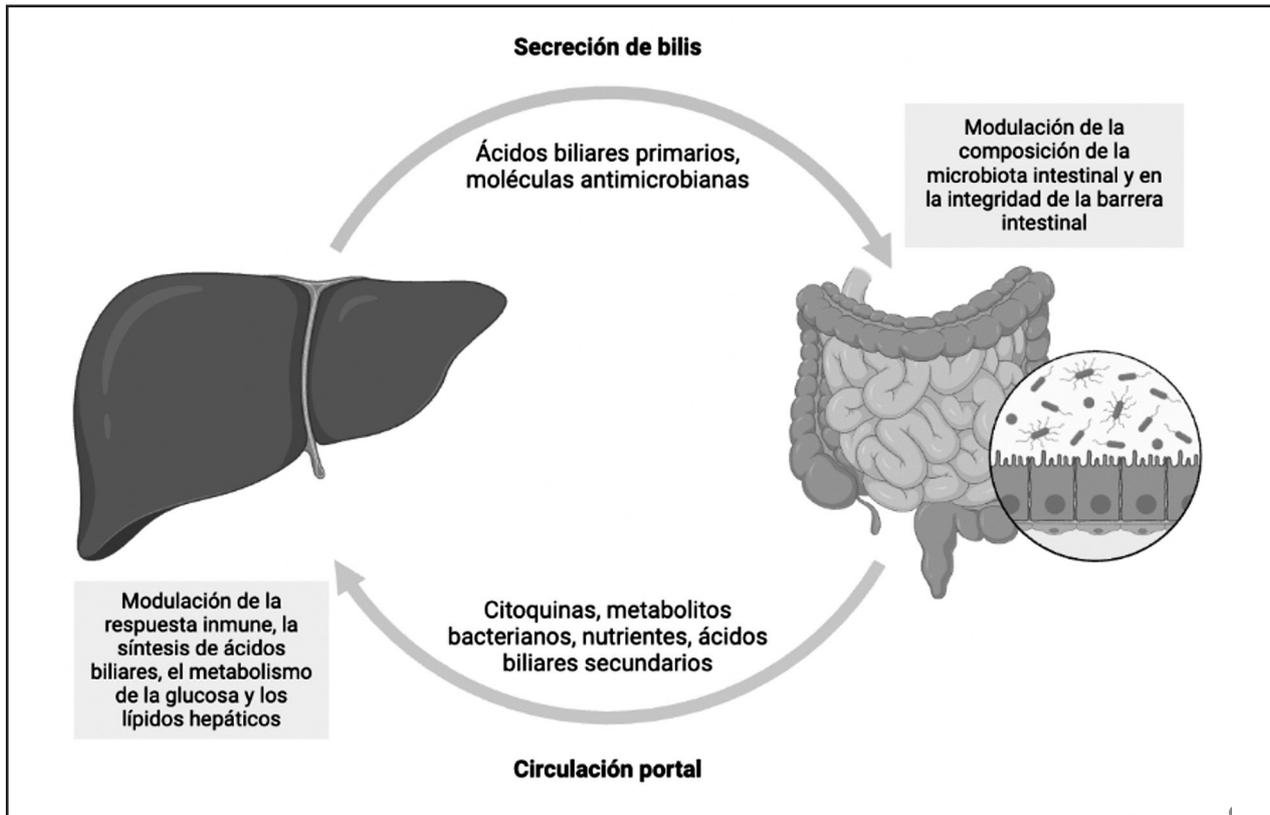
## EL EJE INTESTINO-HÍGADO EN HOMEOSTASIS

La interacción recíproca de los componentes de este eje es influenciada por la dieta, los factores genéticos y ambientales (Figura 1)<sup>(10)</sup>, quienes, en condiciones homeostáticas, interactúan de manera continua a través de una serie de mecanismos activadores y regulatorios de la respuesta inmune.

Uno de los principales componentes que participan en esta interacción es la barrera intestinal, la que corresponde a una entidad funcional que separa la luz intestinal del hospedero. La barrera intestinal está compuesta por elementos mecánicos (p. ej. mucus, epitelio intestinal), humorales (p. ej. defensas, IgA), inmunológicos (p. ej. linfocitos, células inmunes innatas), biológicos (microbiota),

musculares, hormonales y nerviosos<sup>(11)</sup>. Estos factores influyen en los mecanismos de control del paso de productos luminales desde el intestino hacia el hígado y a la circulación sistémica, protegiendo de la translocación de patógenos y sus componentes, tales como los patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen-associated molecular pattern*, PAMP) y metabolitos dañinos derivados de la dieta. Además, ejercen control de las funciones intestinales relacionadas a la absorción de nutrientes y agua, la secreción de factores solubles (mediadores inmunes, hormonas y factores nerviosos, entre otros)<sup>(12)</sup>.

La barrera intestinal juega un rol relevante en la iniciación y mantención de la respuesta inmune en el intestino, siendo una característica sobresaliente de este sistema su habilidad para mantener



**Figura 1. El eje intestino-hígado en homeostasis.** La interacción entre el intestino y el hígado influenciada por la microbiota, dieta y factores ambientales, se mantiene en equilibrio gracias a la barrera intestinal y la modulación hepática mediante ácidos biliarios e IgA. Este eje asegura la protección contra patógenos y regula la respuesta inflamatoria, manteniendo la homeostasis intestinal y hepática.

la tolerancia inmunológica hacia una amplia diversidad de microorganismos comensales, siendo su respuesta limitada estrictamente a la superficie mucosa. A su vez, mantiene respuestas inmunitarias contra agentes patógenos y patobiontes<sup>(13)</sup>.

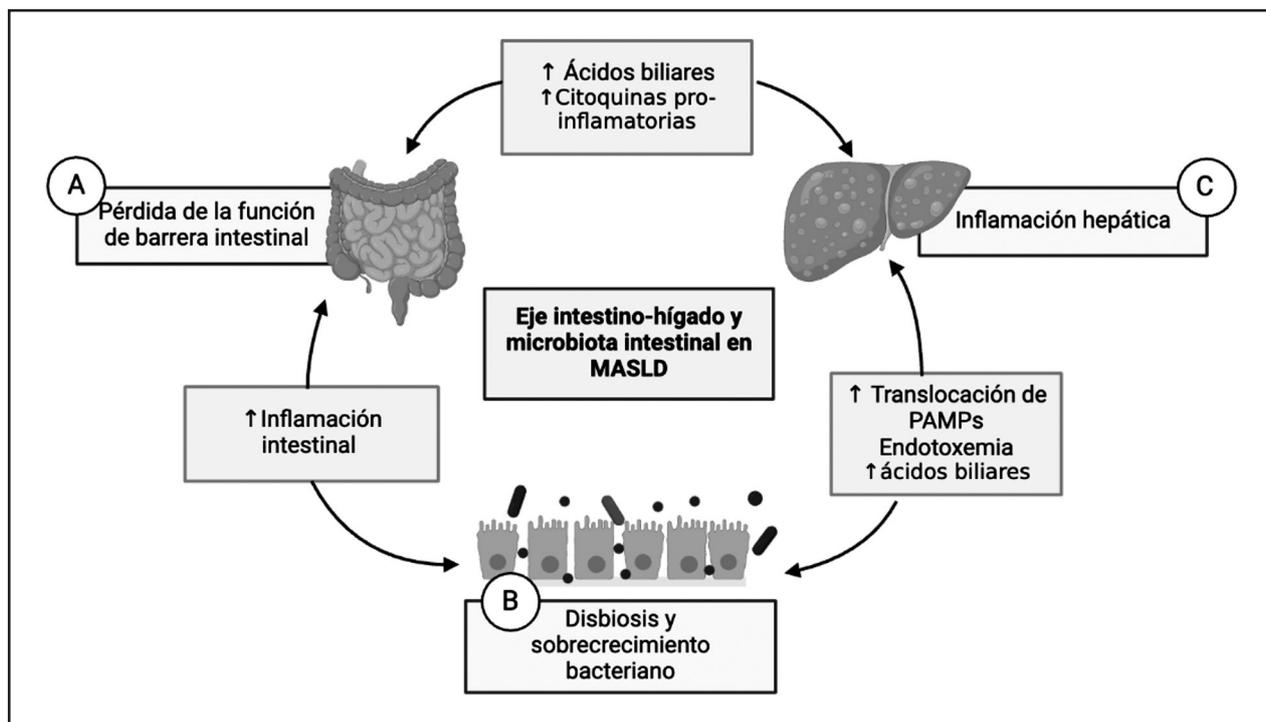
La microbiota intestinal produce mediadores que llegan a nivel hepático y ejercen efectos relacionados con la modulación del sistema inmune y el metabolismo<sup>(14)</sup>. Un ejemplo de esto corresponde a la vía de los ácidos grasos de cadena corta (*short-chain fatty acids*, SCFA), principalmente acetato, propionato y butirato, que corresponden a compuestos volátiles producidos durante la fermentación bacteriana de la fibra dietética en el colon. Los SCFA actúan como importantes moduladores de la homeostasis intestinal al reforzar la integridad de la barrera intestinal, previniendo la translocación de patógenos y metabolitos dañinos hacia el hígado. Además, los SCFA tienen efectos inmunomoduladores, ya que regulan la actividad de las células inmunes, promoviendo una respuesta antiinflamatoria que reduce la inflamación sistémica y hepática<sup>(15)</sup>.

El hígado se comunica con el intestino principalmente a través de la secreción de ácidos biliares y numerosos mediadores bioactivos secretados en el tracto biliar y la circulación sistémica<sup>(16)</sup>. Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a través de la acción de la enzima citocromo P450 7A1, paso limitante en la velocidad de producción, los cuales son excretados en el duodeno. La IgA derivada del hígado es producida por células plasmáticas que colonizan las regiones portales y la submucosa de los tractos biliares, y es secretada a la bilis por el receptor de inmunoglobulina polimérica en los hepatocitos y colangiocitos<sup>(17)</sup>. Tanto ácidos biliares, como las IgA, ejercen un efecto modulador sobre la microbiota, seleccionando las especies microbianas, ya sea por mecanismos de neutralización, activación del complemento, regulación de la respuesta de células inmunes mediada por el receptor

Fc, ente otras, ejercidos por estos anticuerpos<sup>(18)</sup>. La llegada de las sales biliares al íleon distal, lugar en donde ocurre su absorción activa, estimula la secreción del factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF19) mediante la activación del receptor farnesoide X (FXR). El FGF19 viaja por la sangre y llega al hígado, donde actúa sobre el receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) en los hepatocitos, este proceso desencadena un mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe la síntesis de ácidos biliares en el hígado al reducir la actividad de la citocromo P450 7A1, lo que asegura el mantenimiento del equilibrio homeostático en condiciones normales<sup>(19)</sup>.

### **EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-HÍGADO SE ENCUENTRA ALTERADO EN MASLD**

Se han realizado diversos esfuerzos científicos para comprender la fisiopatología de MASLD; sin embargo, los mecanismos exactos involucrados en la progresión del daño hepático siguen siendo desconocidos. Inicialmente, se postuló una hipótesis de “dos eventos” para explicar la patogénesis de MASLD, en la que el primer evento comprendía el inicio de la esteatosis hepática, promovida principalmente por la resistencia a la insulina, que conduce a un aumento de la acumulación de lípidos y lipólisis. Mientras que un segundo evento, considerado como promotor de la progresión de la enfermedad, es provocado por la sobrecarga de ácidos grasos libres del hígado que excede la capacidad metabólica para degradarlos, lo que conduce a lipotoxicidad, disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplasmático y posterior aumento de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, inflamación y lesión hepatocelular, hacia el estrés de la fibrosis hepática<sup>(20)</sup>. En la actualidad, se reconoce que esta hipótesis de doble evento no incluye otros factores biológicos y ambientales que contribuyen a la patogénesis de la MASLD, lo que lleva a postular una hipótesis multifactorial<sup>(21)</sup>. Por lo tanto,



**Figura 2. Alteraciones del eje intestino-hígado y la microbiota intestinal en MASLD.** (A) La alteración de la barrera intestinal y el aumento de la permeabilidad han sido demostrados en pacientes con MASLD, junto con la disminución de la expresión de moléculas de adhesión. Esta alteración permite la transferencia de productos proinflamatorios y PAMP (como lipopolisacáridos o peptidoglicano) hacia la circulación hepática, lo que configura inflamación intestinal y endotoxemia. La translocación de los PAMP provoca la señalización de TLR en la mucosa, lo que activa el complejo inflamatorio NLRP3. (B) La composición de los nutrientes en la dieta puede afectar tanto la cantidad como la calidad de la microbiota intestinal, lo que conduce a disbiosis intestinal y sobrecrecimiento bacteriano, impactando la respuesta inmune y favoreciendo la progresión de la MASLD. La disbiosis contribuye a la alteración de la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad de la mucosa y generando más disbiosis, creando así un ciclo vicioso. Otra consecuencia de la disbiosis es la alteración en la homeostasis de los metabolitos derivados de los microbios, como una disminución en los ácidos grasos de cadena corta y un aumento en los ácidos biliares. (C) El hígado, órgano clave en la metabolización de grasas, experimenta numerosos cambios en pacientes con síndrome metabólico, incluyendo la sobreacumulación de ácidos grasos libres, activación de las células de Kupffer a través de la vía TLR4, lipotoxicidad, aumento de especies reactivas de oxígeno y citoquinas, y finalmente, esteatosis. Por otro lado, por la vía biliar secreta ácidos biliares y moléculas antimicrobianas hacia el tubo digestivo, modulando la composición de la microbiota<sup>(7)</sup>.

los componentes nutricionales, metabólicos, inmunitarios, del microbioma y genéticos afectan su desarrollo. Además, una liberación elevada de citoquinas proinflamatorias por la deposición de grasa hepática se ve reforzada por una respuesta sistémica proinflamatoria inducida por una mayor activación inmunitaria intestinal<sup>(22,23)</sup>.

En este sentido, la interacción del eje intestino-hígado se ha convertido en foco de atención, ya que permite explicar cómo una pérdida de homeostasis intestinal asociada a una disbiosis microbiana promueve respuestas inflamatorias que conducen

a un mayor daño hepático en enfermedades hepáticas crónicas<sup>(10,24)</sup> (Figura 2). Se han observado alteraciones en la abundancia y composición de la microbiota intestinal en MASLD. A pesar de la heterogeneidad de los resultados, en cuanto a identificar taxones bacterianos comunes (diseño de estudio y poblaciones diversas), la mayoría de las investigaciones coinciden en que existe un desequilibrio en el predominio de bacterias proinflamatorias/antiinflamatorias, donde las poblaciones beneficiosas se reducen en pacientes con MASLD<sup>(25)</sup>. En línea con esta evidencia, en un estudio piloto observamos cambios en la abundancia de ciertas

cepas bacterianas en pacientes con MASLD en comparación con controles sanos, siendo estas diferencias más pronunciadas en etapas avanzadas de compromiso hepático<sup>(26)</sup>. De forma similar, nuestro equipo de investigación ha reportado una correlación positiva entre la MASLD y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO), principalmente en pacientes con fibrosis hepática<sup>(27)</sup>. Esto sugiere que una condición proinflamatoria intestinal asociada a alteraciones de la microbiota puede promover el avance de la fibrosis hepática en MASLD.

Si bien los mecanismos involucrados en la progresión del daño hepático no se comprenden por completo, evidencias crecientes respaldan la participación de diversos factores de origen microbiano en el daño hepático, entre ellos los patrones moleculares asociados a microbios (*microbe-associated molecular patterns*, MAMP) y moléculas derivadas de la microbiota, tales como metabolitos (p. ej. SCFA) y proteasas<sup>(9)</sup>, los que contribuyen a la inflamación intestinal y a la disfunción de la barrera intestinal.

En MASLD se ha observado una mayor permeabilidad intestinal (intestino permeable o *leaky gut*) asociada a cambios ultraestructurales en la uniones estrechas epiteliales (UE)<sup>(28)</sup>, reflejadas en una alteración de la expresión de proteínas UE (zónula ocludens [ZO]-1, ocludina) y mayores niveles de zonulina en plasma (marcador de permeabilidad intestinal). A su vez, elevados niveles de citoquinas inflamatorias en plasma tales como la interleuquina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), así como unos niveles elevados de endotoxina (p. ej. lipopolisacárido), CD14 y proteína de unión a lipopolisacárido (*lipopolysaccharide binding protein*, LBP) en sangre se han correlacionado positivamente con una mayor permeabilidad intestinal y disbiosis intestinal. Es importante destacar que todos estos hallazgos se han asociados

positivamente con la aparición y progresión de la MASLD, lo que sugiere que la pérdida de la función de barrera es un mecanismo crítico en su patogénesis, la que es promovida por alteraciones de la microbiota y respuestas inmunitarias intestinales activas<sup>(29)</sup>.

### **MODULACIÓN DEL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-HÍGADO COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA**

Se han planteado diversas alternativas terapéuticas que podrían modular el eje microbiota-intestino-hígado en pacientes MASLD. Entre ellas destaca el uso de trasplante de microbiota fecal (TMF), así como el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos, y antimicrobianos<sup>(30)</sup>.

El TMF persigue introducir una comunidad microbiana estable mediante la transferencia de bacterias intestinales desde una persona sana a una persona enferma, con microbiota disbiótica. Esta técnica ha surgido como una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de patologías gastrointestinales infecciosas (p. ej. infección por *Clostridioides difficile*) y no infecciosas (p. ej. colitis ulcerosa)<sup>(31)</sup>. En MASLD, al comparar la efectividad del TMF con el uso de probióticos, se ha observado una mayor disminución de la esteatosis hepática sin cambios en los niveles de transaminasas y perfil lipídico<sup>(32)</sup>. En cuanto al tipo de TMF, alogénico o autólogo, no se han diferencias en la puntuación *NAFLD Activity Score* (NAS) ni en el grado de esteatosis al comparar trasplante alogénico y autólogo<sup>(33)</sup>.

Los probióticos son microorganismos vivos que al ser administrados en las cantidades adecuadas producen beneficios en la salud<sup>(34)</sup>. Distintos metaanálisis han mostrado que el uso de probióticos en personas con MASLD disminuyó significativamente los niveles de transaminasas, colesterol total y resistencia a la insulina, siendo uno de los más

utilizados aquellos que contienen *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp* y combinaciones de ellos<sup>(35)</sup>. Una revisión sistemática reciente sugiere que la duración efectiva de la intervención con probióticos debería ser alrededor de 12 semanas<sup>(36)</sup>. Sin embargo, los beneficios reales de los probióticos en la MASLD deben investigarse a través de ensayos clínicos bien diseñados, ya que existe una amplia diversidad en cuanto al tipo de probióticos empleados en los distintos estudios.

Los prebióticos son sustancias no digeribles, que son fermentadas por microorganismos intestinales beneficiosos, lo que genera distintos productos que poseen efectos en la salud<sup>(37)</sup>. Existe evidencia del beneficio hepático del uso de prebióticos en pacientes con MASLD, demostrado en una asociación significativa con la reducción de transaminasas<sup>(38,39)</sup>. Además, varias líneas de evidencia muestran que el uso de prebióticos en pacientes con MASLD va más allá de los beneficios hepáticos, ya que podría contribuir a la corrección de distintas alteraciones propias del síndrome metabólico. Por ejemplo, Stachowska *et al.* reportaron una disminución significativa en los niveles de insulina y *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR); sin embargo, no se encontró una disminución significativa de la glicemia en ayunas<sup>(38)</sup>. También, Loman *et al.* reportaron una disminución significativa del índice de masa corporal y del colesterol LDL, y un aumento significativo del colesterol HDL<sup>(39)</sup>.

En relación con la combinación de probióticos y prebióticos, reconocidos como simbióticos, existe evidencia que sugiere una mayor eficacia de su uso en conjunto que por sí solos<sup>(40)</sup>. El uso de simbióticos ha mostrado una mejora significativa en distintos parámetros como reducción de las enzimas hepáticas<sup>(41)</sup>, la esteatosis hepática<sup>(40,42)</sup> y la fibrosis<sup>(41,42)</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado cambios significativos en algunos de

estos parámetros<sup>(40,43)</sup>, por lo que aún son necesarios estudios adicionales.

Por último, el uso de antimicrobianos se ha explorado como alternativa para modular la disbiosis intestinal en pacientes con MASLD, tales como el uso de antibióticos. En este ámbito, la rifaximina ha mostrado ser eficaz para reducir los niveles de aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa, TNF- $\alpha$ , colesterol LDL y esteatosis hepática en MASLD<sup>(44,45)</sup>. Aunque hay resultados preliminares positivos sobre el uso de antibióticos en el tratamiento de MASLD, la evidencia no es suficiente para recomendar su uso rutinario. Se necesitan más estudios clínicos bien diseñados para evaluar su eficacia y seguridad en esta población de pacientes.

## CONCLUSIÓN

En los últimos años se ha descrito la alteración del eje microbiota-intestino-hígado en la MASLD. La evidencia señala que la alteración en la abundancia y composición de la microbiota intestinal en pacientes con MASLD con un aumento de población bacteriana con características proinflamatorias favorece la pérdida de la función de barrera intestinal y el aumento de la translocación de antígenos y moléculas proinflamatorias hacia el hígado, promoviendo de esta manera la injuria hepática.

Se han propuesto diversas estrategias terapéuticas con el fin de modular este eje. Entre ellas el TMF, así como el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos con resultados prometedores; sin embargo, a la fecha, no se conocen a cabalidad los mecanismos fisiopatológicos involucrados por lo que resulta imperativo el desarrollo de investigaciones que consideren el rol de los factores derivados de las alteraciones en la microbiota, como las MAMP y metabolitos bacterianos con el fin de promover el desarrollo de estrategias terapéuticas.

## AGRADECIMIENTOS

---

*Agradecemos a la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (OAIC) del Hospital Clínico Universidad de Chile por el financiamiento de este proyecto. Las figuras fueron elaboradas utilizando BioRender.com.*

## REFERENCIAS

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78:1966-86.
2. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A state-of-the-art review. *J Obes Metab Syndr* 2023;32:197-213.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335-47.
4. Castellanos-Fernandez MI, Pal SC, Arrese M, Arab JP, George J, Méndez-Sánchez N. Nonalcoholic fatty liver disease in Latin America and Australia. *Clin Liver Dis* 2023;27:301-15.
5. Pettinelli P, Fernández T, Aguirre C, Barrera F, Riquelme A, Fernández-Verdejo R. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle habits in adults in Chile: a cross-sectional study from the National Health Survey 2016-2017. *Br J Nutr* 2023;130:1036-46.
6. Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol* 2018;13:321-50.
7. Ortiz-López N, Fuenzalida C, Dufeu MS, Pinto-León A, Alejandro Escobar A, Poniachik J *et al.* The immune response as a therapeutic target in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol* 2022;13:954869.
8. Pabst O, Hornef MW, Schaap FG, Cerovic V, Clavel T, Bruns T. Gut-liver axis: barriers and functional circuits. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;20:447-61.
9. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:719-33.
10. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020;72:558-77.
11. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J, Serino M *et al.* Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189.
12. Gieryńska M, Szulc-Dąbrowska L, Struzik J, Mielcarska MB, Gregorczyk-Zboroch KP. Integrity of the intestinal barrier: the involvement of epithelial cells and microbiota—a mutual relationship. *Animals* 2022;12:145.
13. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 2020;30:492-506.
14. Martin-Grau M, Monleón D. The role of microbiota-related cometabolites in masld

- progression: a narrative review. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46:6377-89.
15. Du Y, He C, An Y, Du Y, He C, An Y *et al.* The role of short chain fatty acids in inflammation and body health. *Int J Mol Sci* 2024;25:7379.
  16. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B *et al.* The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:397-411.
  17. Inamine T, Schnabl B. Immunoglobulin A and liver diseases. *J Gastroenterol* 2018;53:691-700.
  18. Ichikawa M, Okada H, Nakamoto N, Taniki N, Chu PS, Kanai T. The gut-liver axis in hepatobiliary diseases. *Inflamm Regen* 2024;44:2.
  19. Quigley EMM. The microbiota-gut-liver axis: implications for the pathophysiology of liver disease. in: *liver immunology: principles and practice*. Springer International Publishing 2020:125-37.
  20. Aleman L, Dufeu M, Fuenzalida C, Ortiz-López N, Pinto A, Simian D *et al.* El estrés psicosocial en la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD): sobreposición desfavorable. *Rev Hosp Clínico Univ Chile* 2024;35:31-42.
  21. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis* 2024;23:117.
  22. Liangpunsakul S, Chalasani N. Lipid mediators of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019;316:G75-G81.
  23. Bashir A, Duseja A, De A, Mehta M, Tiwari P. Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena. *Liver Res* 2022;6:72-83.
  24. Long C, Zhou X, Xia F, Zhou B. Intestinal barrier dysfunction and gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: assessment, mechanisms and therapeutic considerations. *Biology* 2024;13:243.
  25. Cai W, Qiu T, Hu W, Fang T. Changes in the intestinal microbiota of individuals with non-alcoholic fatty liver disease based on sequencing: An updated systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2024;19:e0299946.
  26. Zazueta A, Valenzuela-Pérez L, Ortiz-López N, Pinto-León A, Torres V, Guíñez D *et al.* Alteration of gut microbiota composition in the progression of liver damage in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Int J Mol Sci* 2024;25:4387.
  27. Ortiz-López N, Madrid AM, Aleman L, Zazueta A, Smok G, Valenzuela-Pérez L *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in obese patients with biopsy-confirmed metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a cross-sectional study. *Front Med* 2024;11.
  28. Benedé-Ubieto R, Cubero FJ, Nevzorova YA. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD). *Gut Microbes* 2024;16:2331460.
  29. Ayob N, Muhammad Nawawi KN, Mohamad Nor MH, Raja Ali, Ahmad HF, Oon SF *et al.* The Effects of probiotics on small intestinal microbiota composition, inflammatory cytokines and intestinal permeability in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines* 2023;11:640.
  30. Vallianou NG, Kounatidis D, Psallida S, Vythoulkas-Biotis N, Adamou A, Zachariadou T *et al.* NAFLD/MASLD and the gut-liver axis: from pathogenesis to treatment Options. *Metabolites* 2024;14:366.

31. Green JE, Davis JA, Berk M, Hair C, Loughman A, Castle D *et al.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2020;12:1-25.
32. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of fecal microbiota transplantation on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12.
33. Witjes JJ, Smits LP, Pekmez CT, Prodan A, Meijnikman AS, Troelstra MA *et al.* Donor fecal microbiota transplantation alters gut microbiota and metabolites in obese individuals with steatohepatitis. *Hepato Comm* 2020;4:1578-90.
34. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
35. Zhou X, Wang J, Zhou S, Liao J, Ye Z, Mao L. Efficacy of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(4):e32734.
36. Wu J, Chen X, Qian J, Li G. Clinical improvement effect of regulating gut microbiota on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2024;48:102397.
37. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ *et al.* Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms and clinical applications. *Foods* 2019;8:92.
38. Stachowska E, Portincasa P, Jamioł-Milc D, Maciejewska-Markiewicz D, Skonieczna-Żydecka K. The relationship between prebiotic supplementation and anthropometric and biochemical parameters in patients with NAFLD—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2020;12:3460.
39. Loman BR, Hernández-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2018;76:822-39.
40. Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA, Smith DE, Almeshmadi A, Alshathry A *et al.* Investigation of synbiotic treatment in non-alcoholic fatty liver disease (INSYTE study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Gastroenterology* 2020;158:1597-1610.e7.
41. Mitrović M, Dobrosavljević A, Odanović O, Knežević-Ivanovski T, Kralj Đ *et al.* The effects of synbiotics on the liver steatosis, inflammation, and gut microbiome of metabolic dysfunction-associated liver disease patients-randomized trial. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne* 2024;62:184-93.
42. Bomhof MR, Parnell JA, Ramay HR, Crotty P, Rioux KP, Probert CS *et al.* Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial. *Eur J Nutr* 2019;58:1735-45.
43. Bilson J, Oquendo CJ, Read J, Scorletti E, Afolabi PR, Lord J *et al.* Markers of adipose tissue fibrogenesis associate with clinically significant liver fibrosis and are unchanged by synbiotic treatment in patients with NAFLD. *Metabolism* 2024;151:155759.

44. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, Elzehery R, Elhelaly R *et al.* Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1237-46.
45. Gangarapu V, Ince AT, Baysal B, Kayar Y, Kılıç U, Gök Ö *et al.* Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:840-5.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dra. Caroll J. Beltrán Muñoz, QF, PhD  
Laboratorio de Inmunogastroenterología, Sección de Gastroenterología  
Departamento de Medicina, Universidad de Chile  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Departamento Bioquímica Clínica e Inmunología  
Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción  
Fono: 564 1220 3022  
E-mail: carollbeltranm@uchile.cl / cbeltranm@udec.cl