

Santiago Vivas
Sesión de maitines 1 octubre 2019



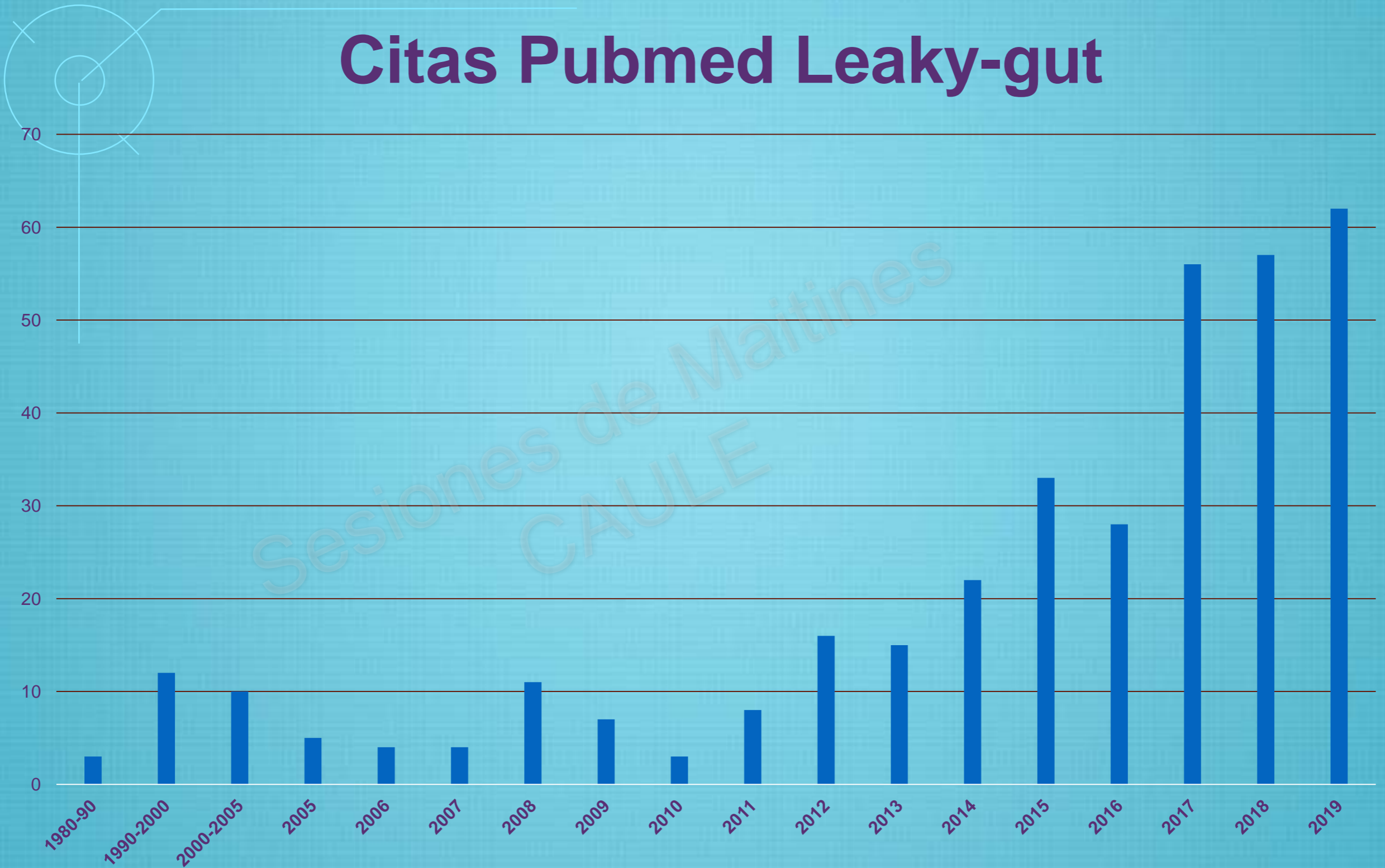


Intestino:

“permeable, agujereado, que gotea, con fuga...”



Citas Pubmed Leaky-gut



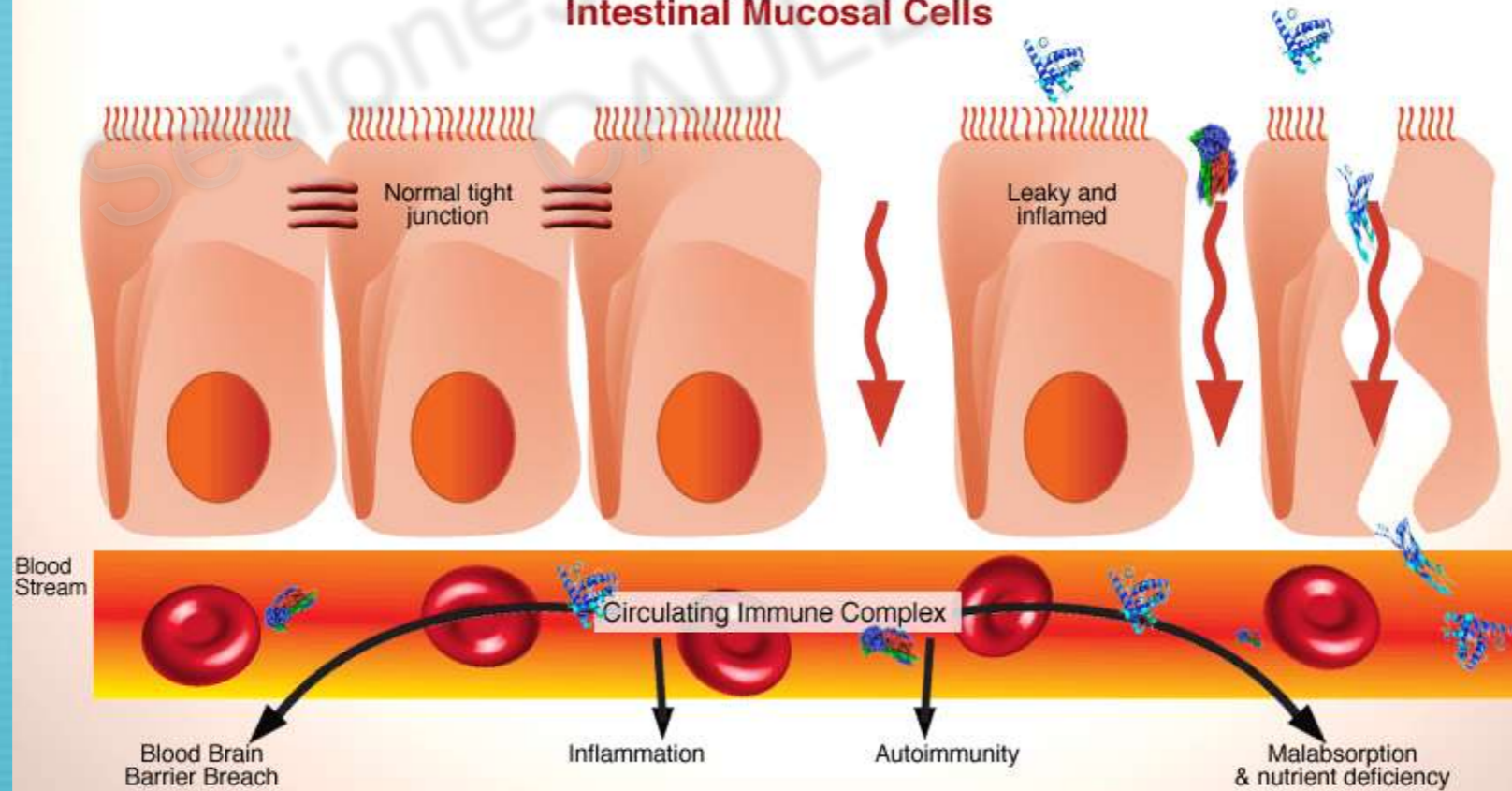
Aproximadamente 12.800.000 resultados

LEAKY GUT SYNDROME

Triggers Causing Intestinal Damage

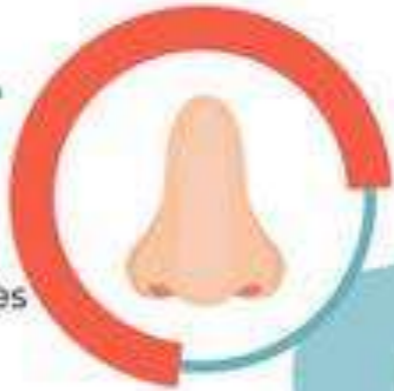


Intestinal Mucosal Cells



LEAKY GUT AFFECTS THE WHOLE BODY

.01
SINUS AND MOUTH
Frequent Colds
Food Sensitivities



.02
ADRENALS
Fatigue



.03
JOINTS
Rheumatoid Arthritis
Fibromyalgia
Headaches



.04
BRAIN
Depression
Anxiety
ADHD



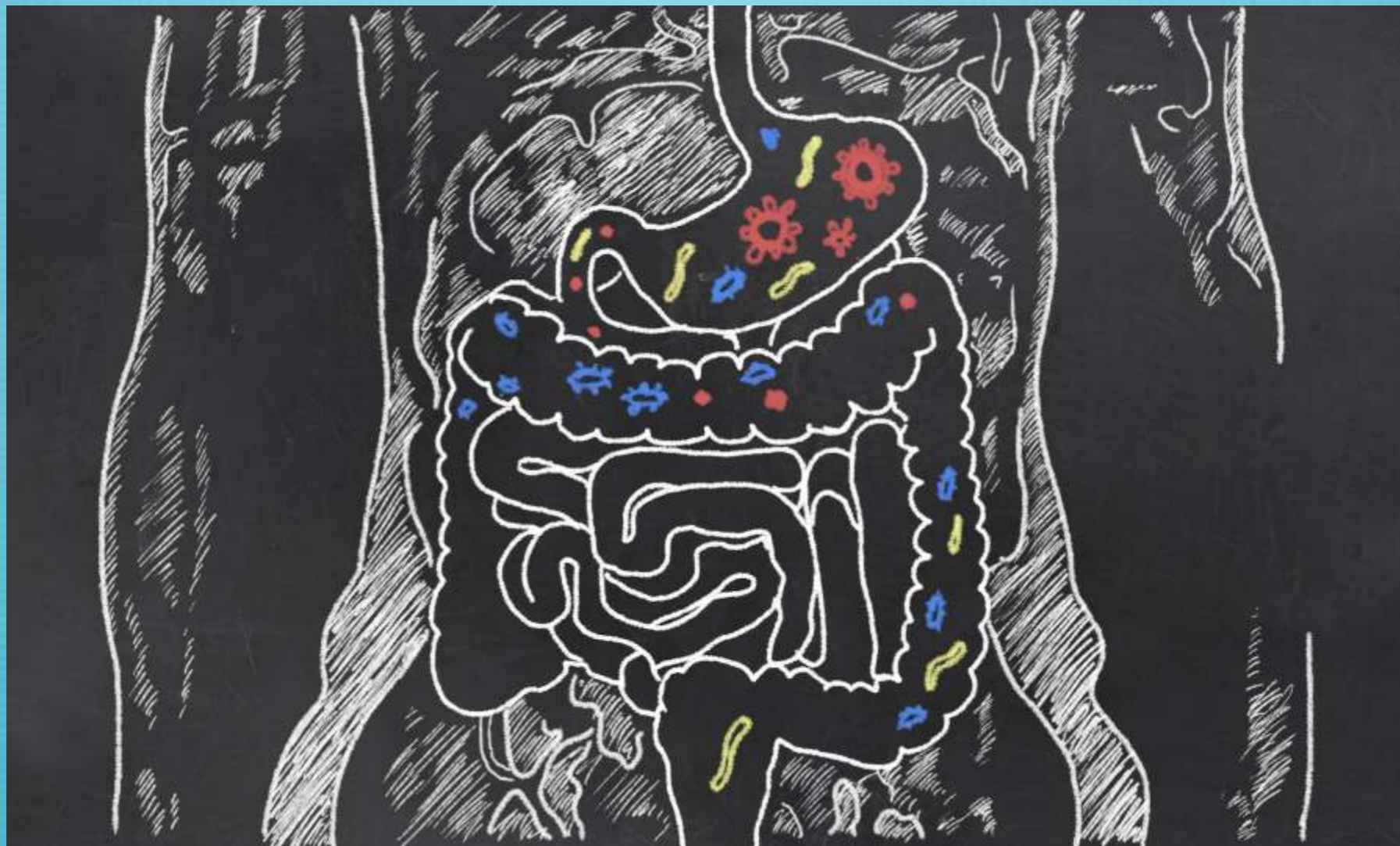
.05
SKIN
Acne Eczema
Rosacea Psoriasis
THYROID
Hashimotos
Hypothyroidism
Graves



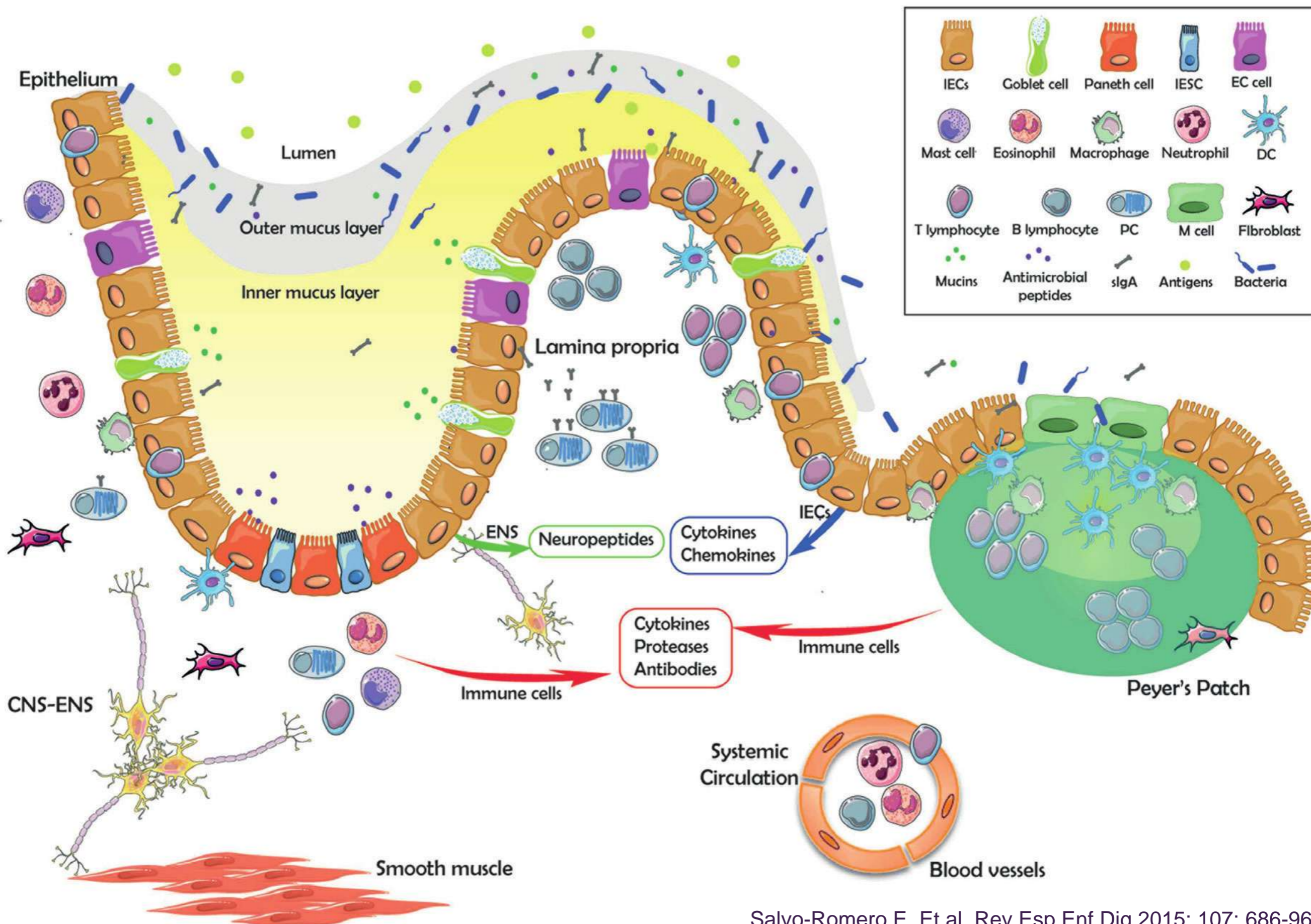
.06
COLON
Constipation
Diarrhea
IBD



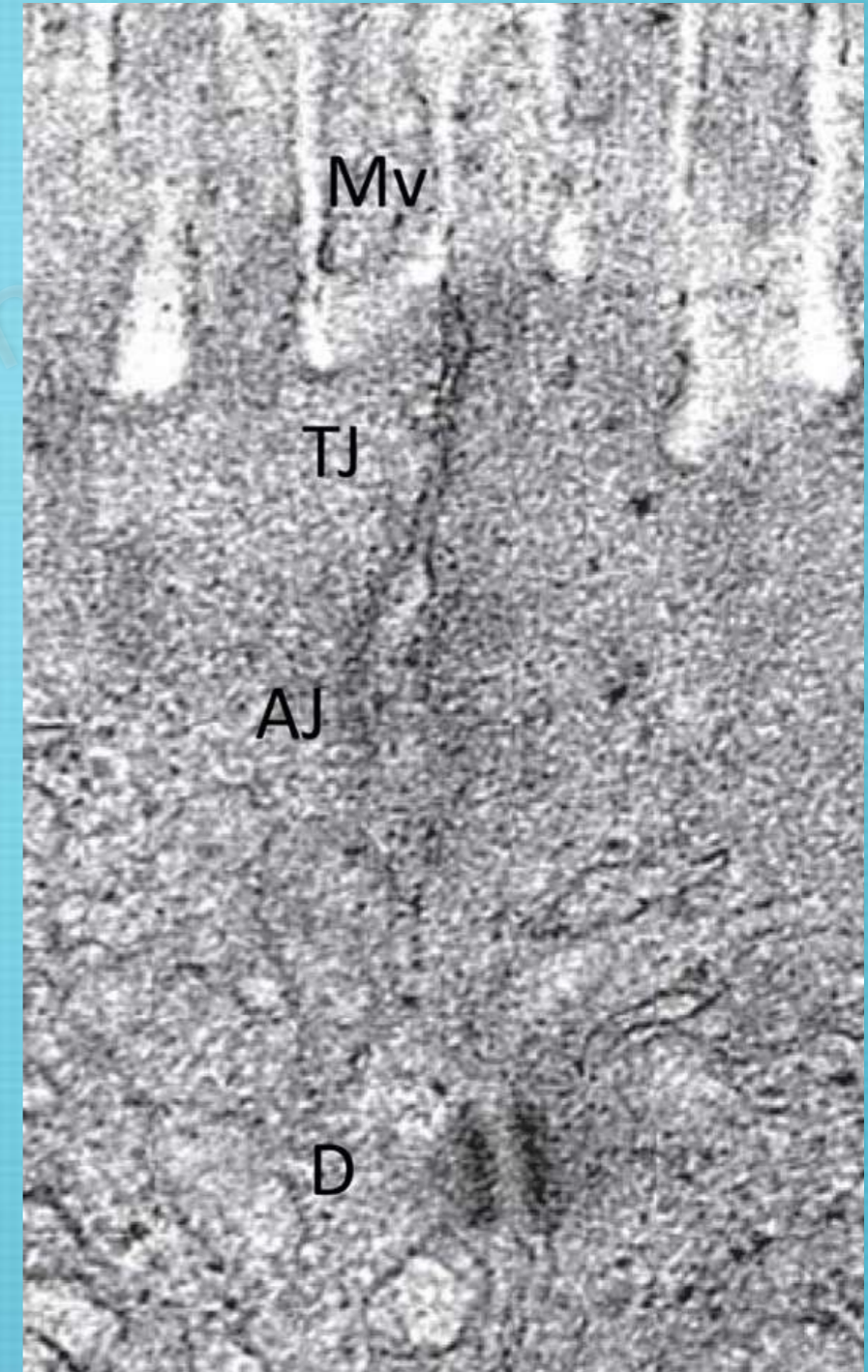
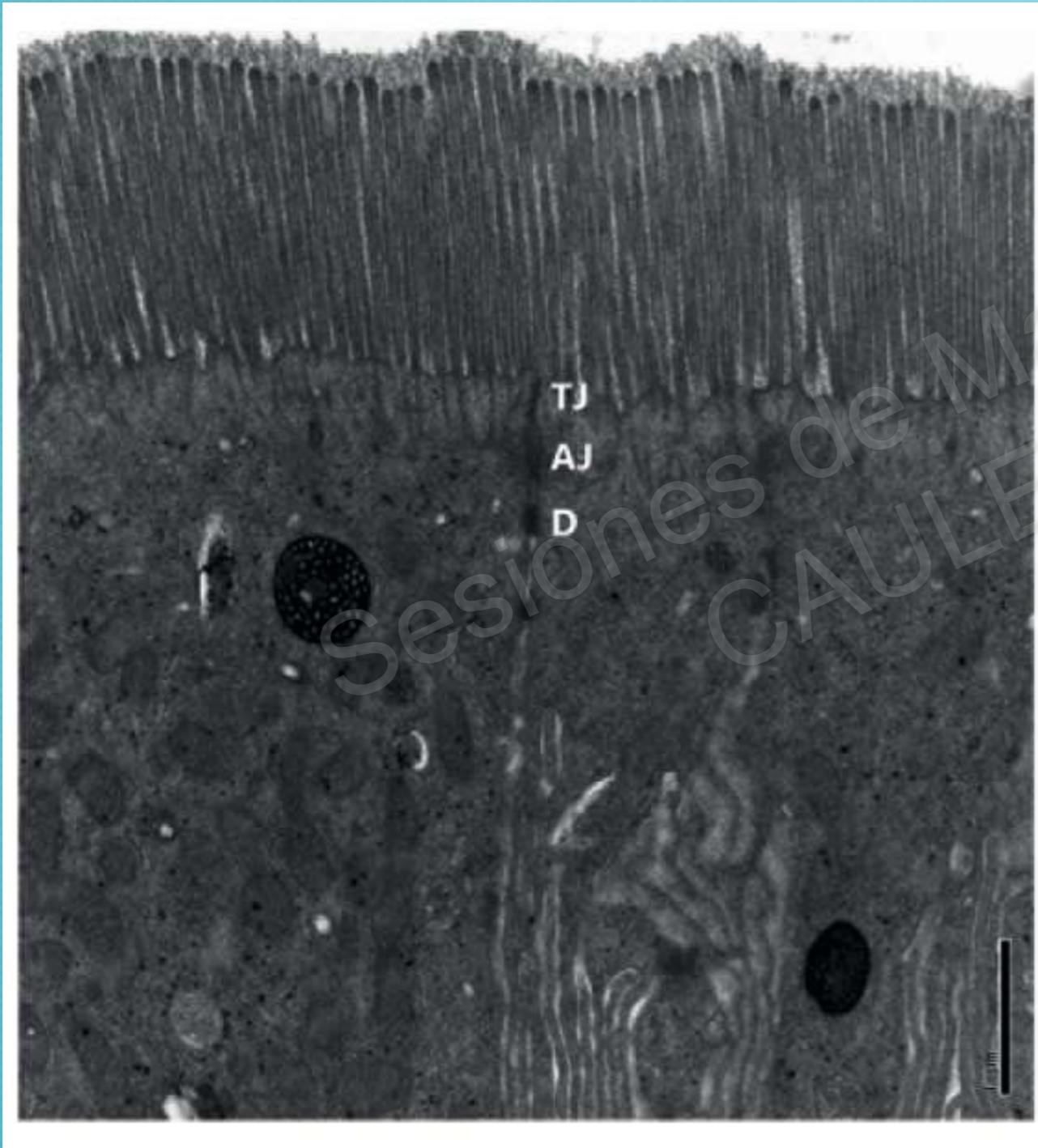
- **Permeabilidad intestinal:** propiedad que permite el intercambio de fluidos y solutos entre la luz intestinal y los tejidos
- **Barrera intestinal:** función de la mucosa intestinal y sus componentes para controlar este intercambio
- La permeabilidad y la función de barrera son relativas y dinámicas.



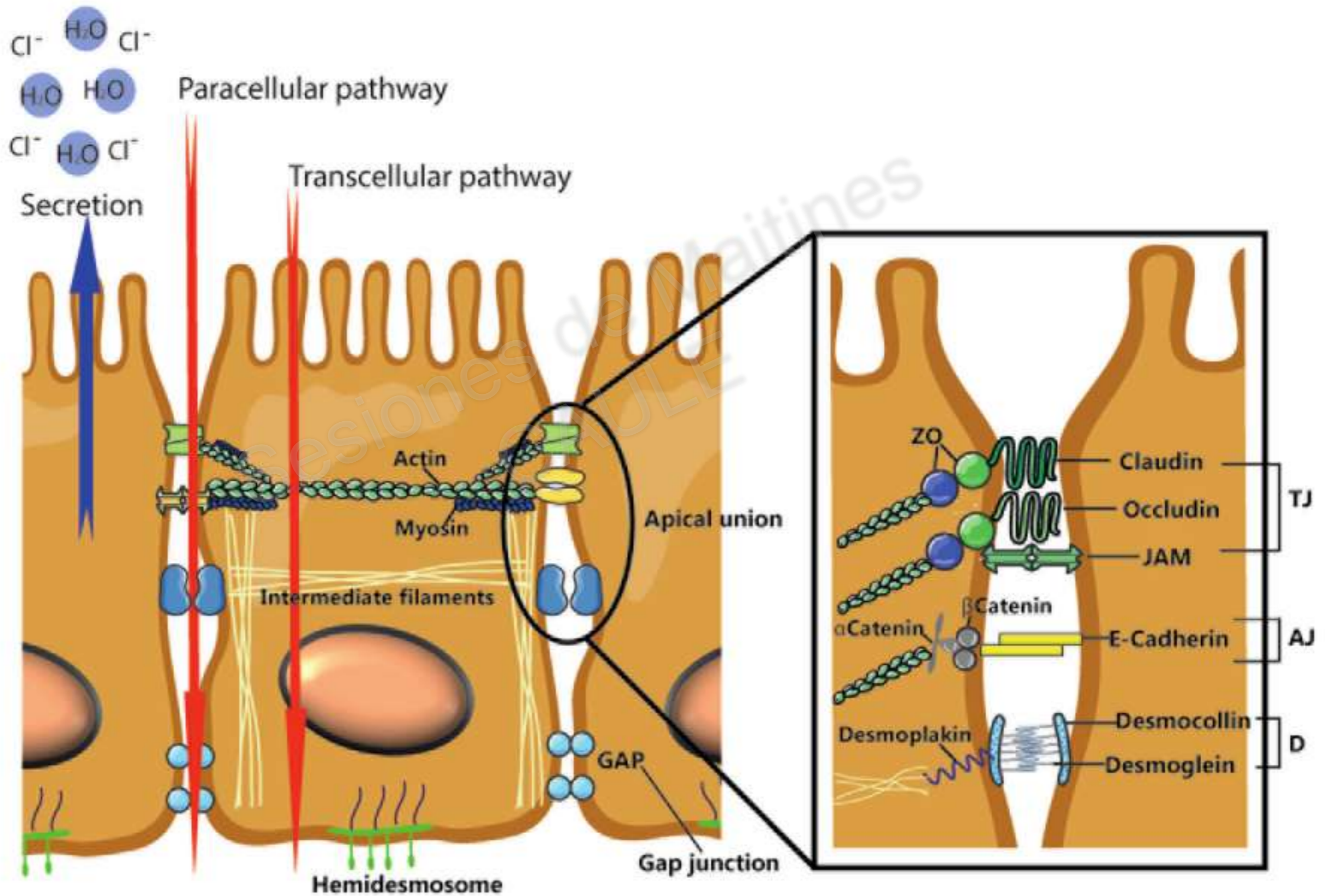
Barrera intestinal



Uniones intercelulares

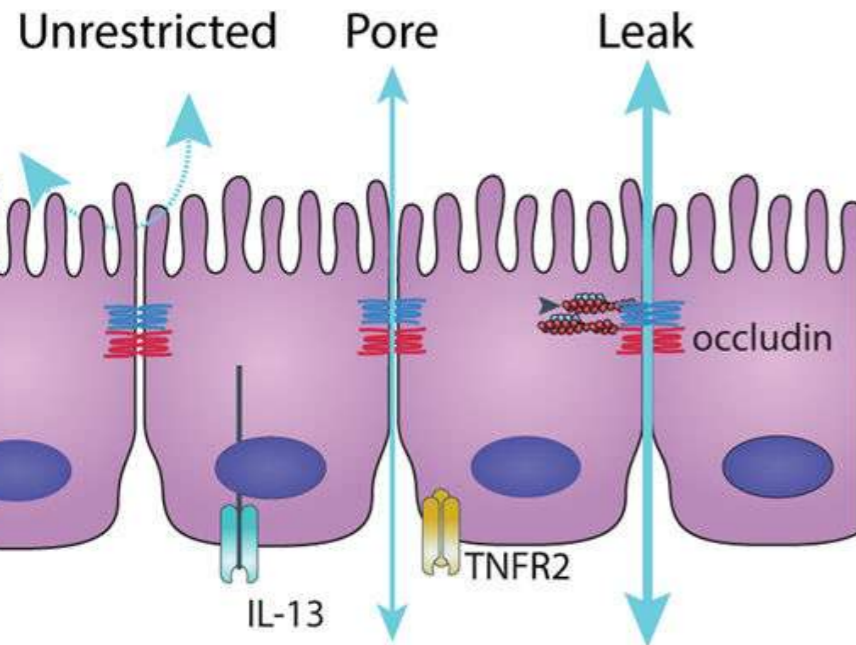


Uniones intercelulares y permeabilidad

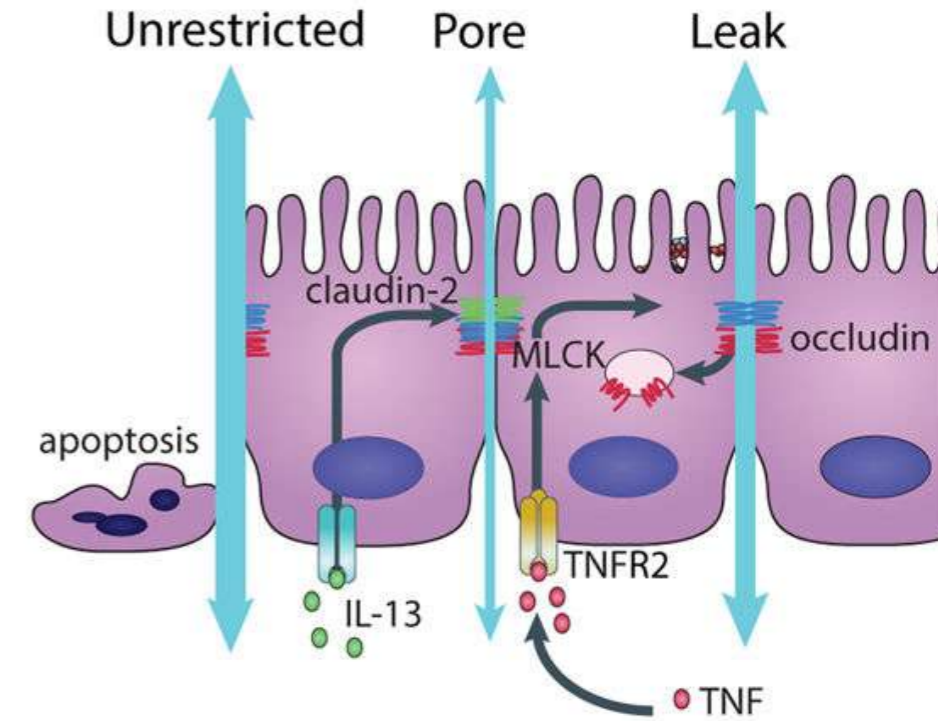
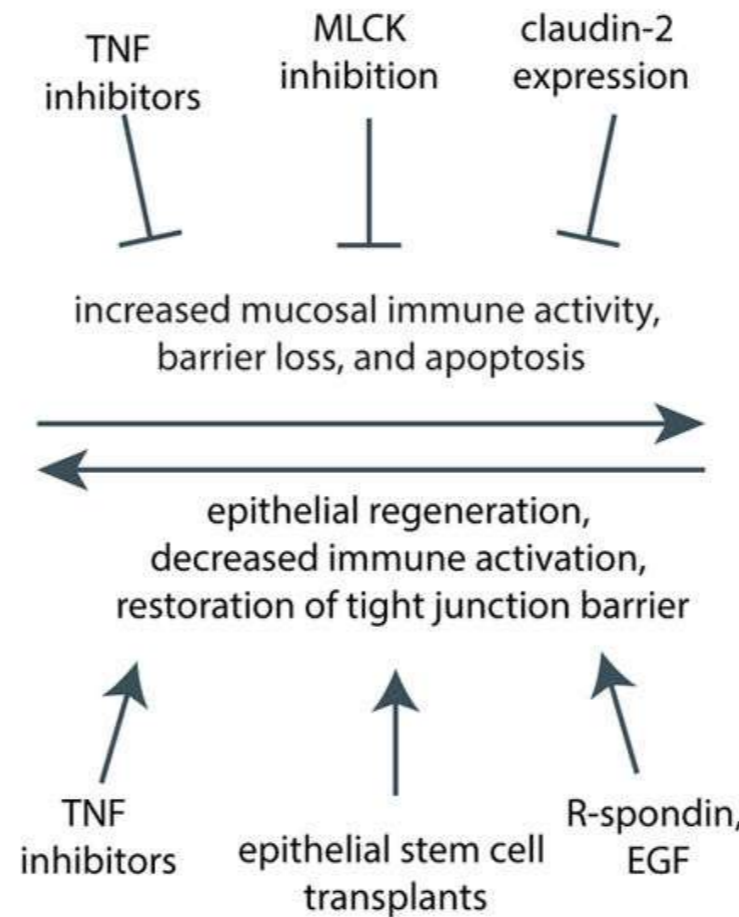


Uniones intercelulares y permeabilidad

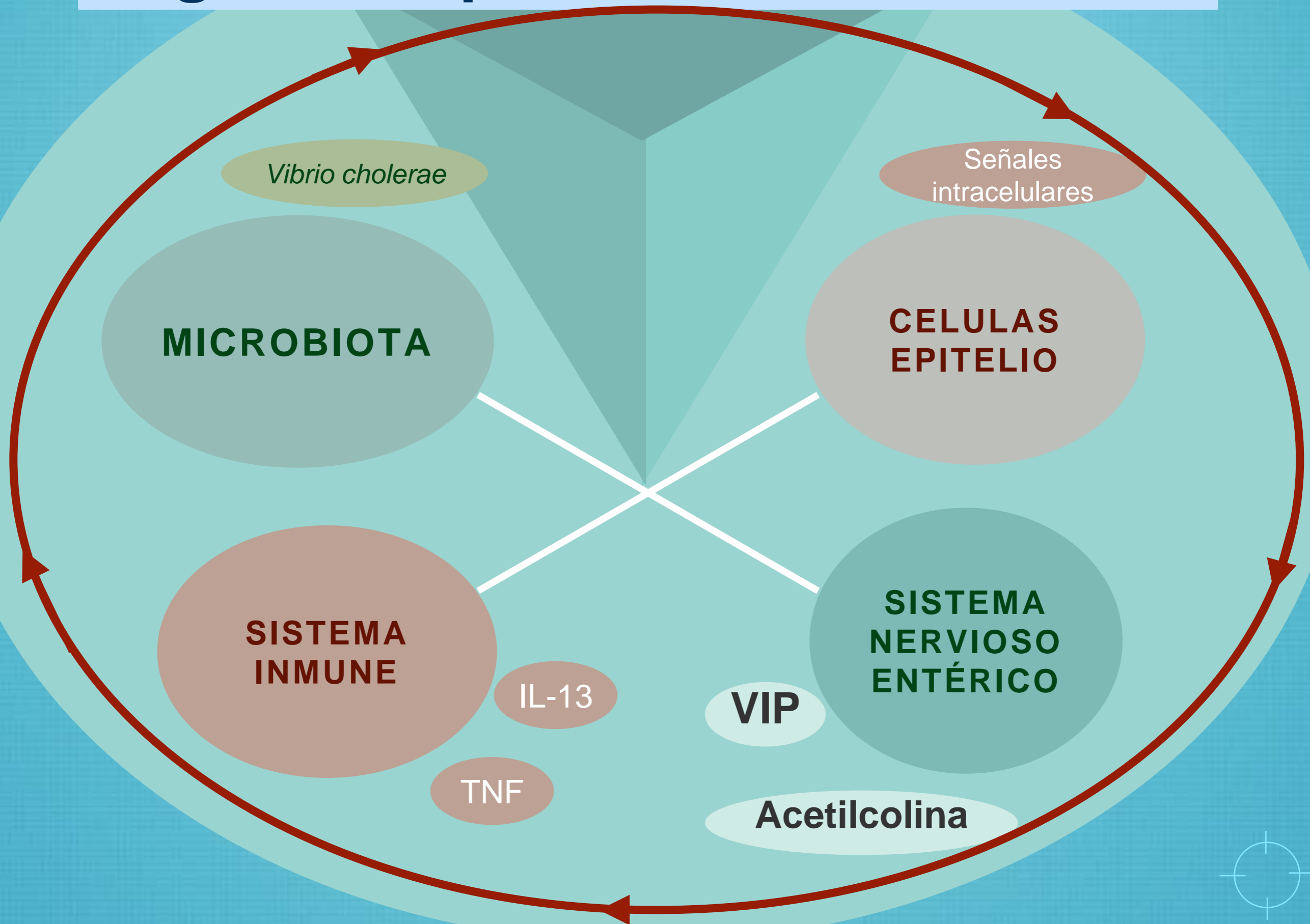
Homeostasis



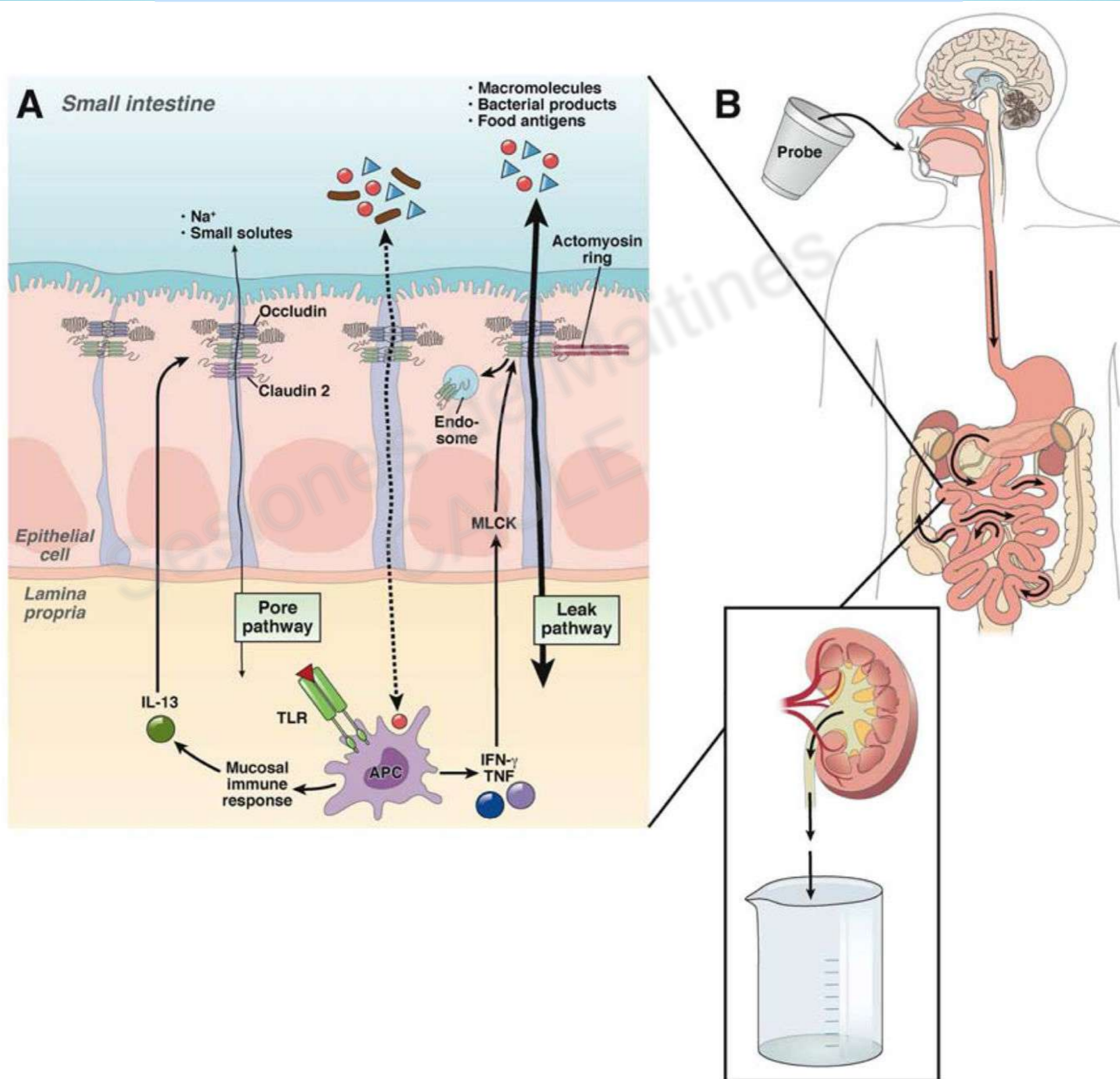
Active Disease



Regulación permeabilidad intestinal



Permeabilidad intestinal



¿Cómo medir la permeabilidad intestinal?

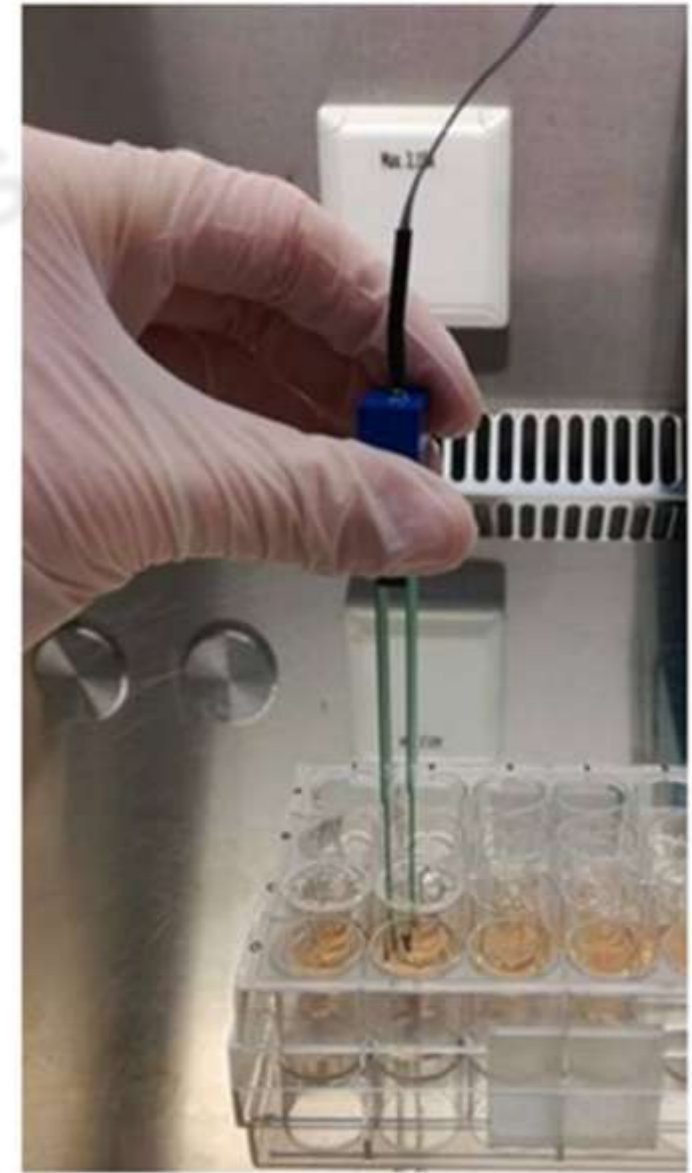
Se mide el paso de moléculas a través del epitelio, no todo el complejo de barrera intestinal

TEST	Características
<i>In-vivo</i>	
Lactulosa/manitol	El más extendido. Intestino Delgado. Combina 2 moléculas diferente tamaño
Sucralosa	Resiste la degradación bacteriana
Sucrosa	Específica para estómago
PEG 4000	Detección laboriosa. Estudia todo el intestino
⁵¹ Cr-EDTA	Todo el intestino. Uso limitado. Radiación.
<i>Ex-vivo</i>	
Cámaras de Ussing	Transporte de iones y resistencia eléctrica trans-epitelial
<i>In-vitro</i>	
Cultivos celulares	Investigación. Poca reproducibilidad in vivo
<i>In-situ</i>	
Mucus y uniones intercelulares	No representa la funcionalidad de la barrera
Endomicroscopia laser confocal	Técnica emergente, rápida y resultado in vivo
Impedancia mucosa por endoscopia	Técnica emergente, permite

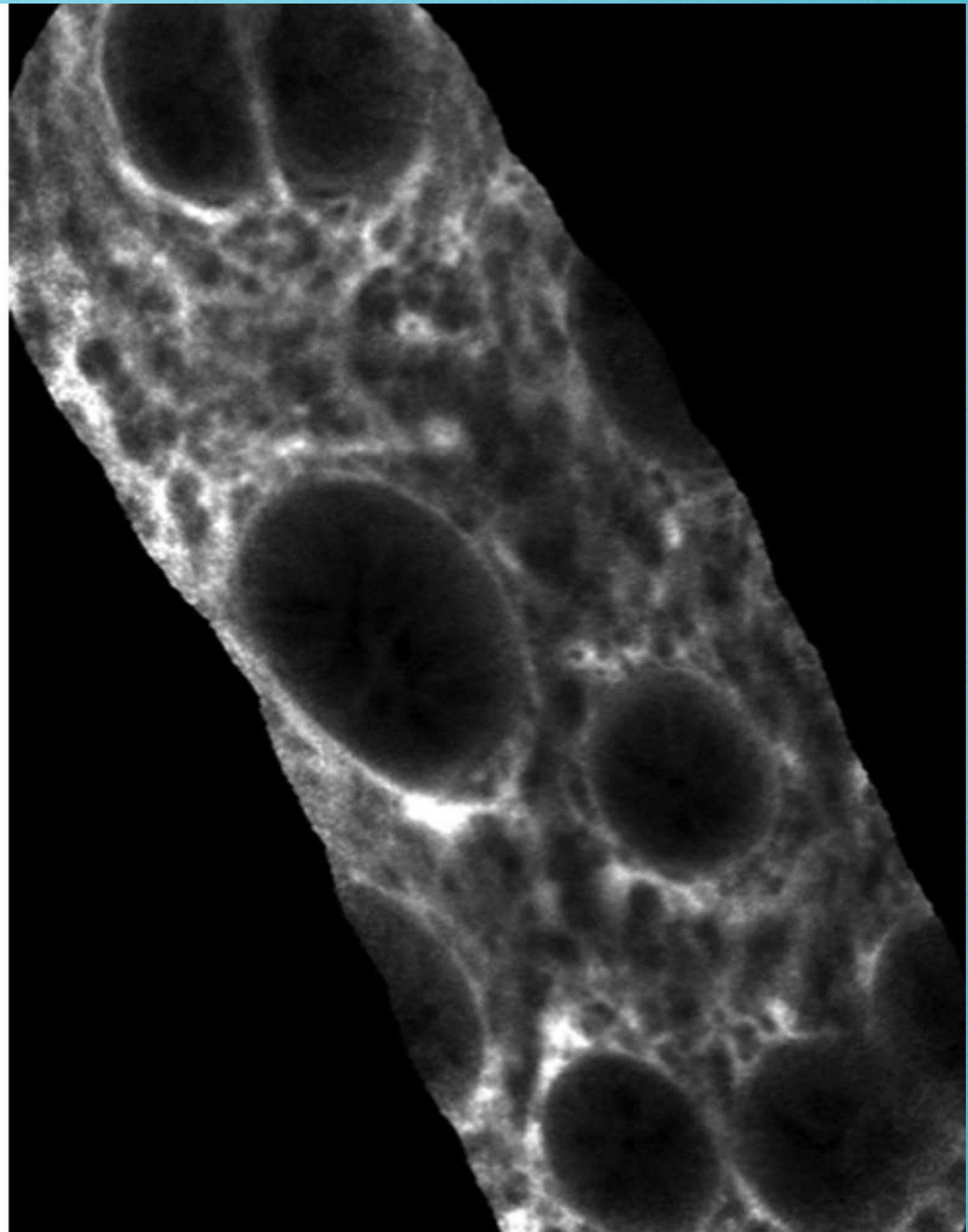
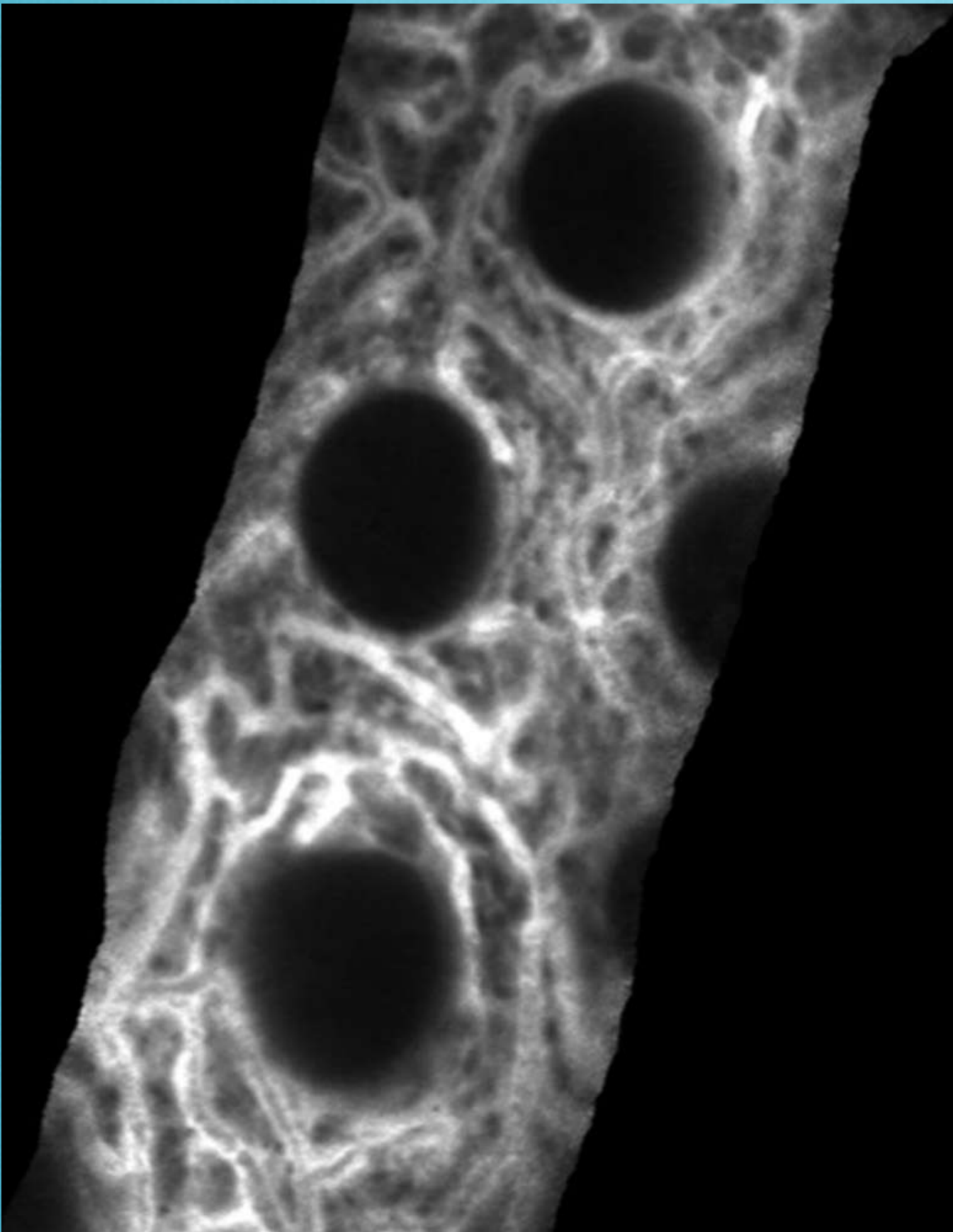
¿Cómo medir la permeabilidad intestinal?

TEST	Características
<i>Biomarcadores Orina</i>	
Claudinas	Específicas de las tight-junctions
i-FABP	Daño intestinal agudo
Alfa-GST	Poco específico.
<i>Biomarcadores Suero</i>	
i-FABP	
Alfa-GST	
Citrulina	Específico de enterocito
Zonulina	Específico de intestino delgado. Baja especificidad elisa
<i>Biomarcadores Heces</i>	
Calprotectina	Marcador indirecto asociado a inflamación intestinal

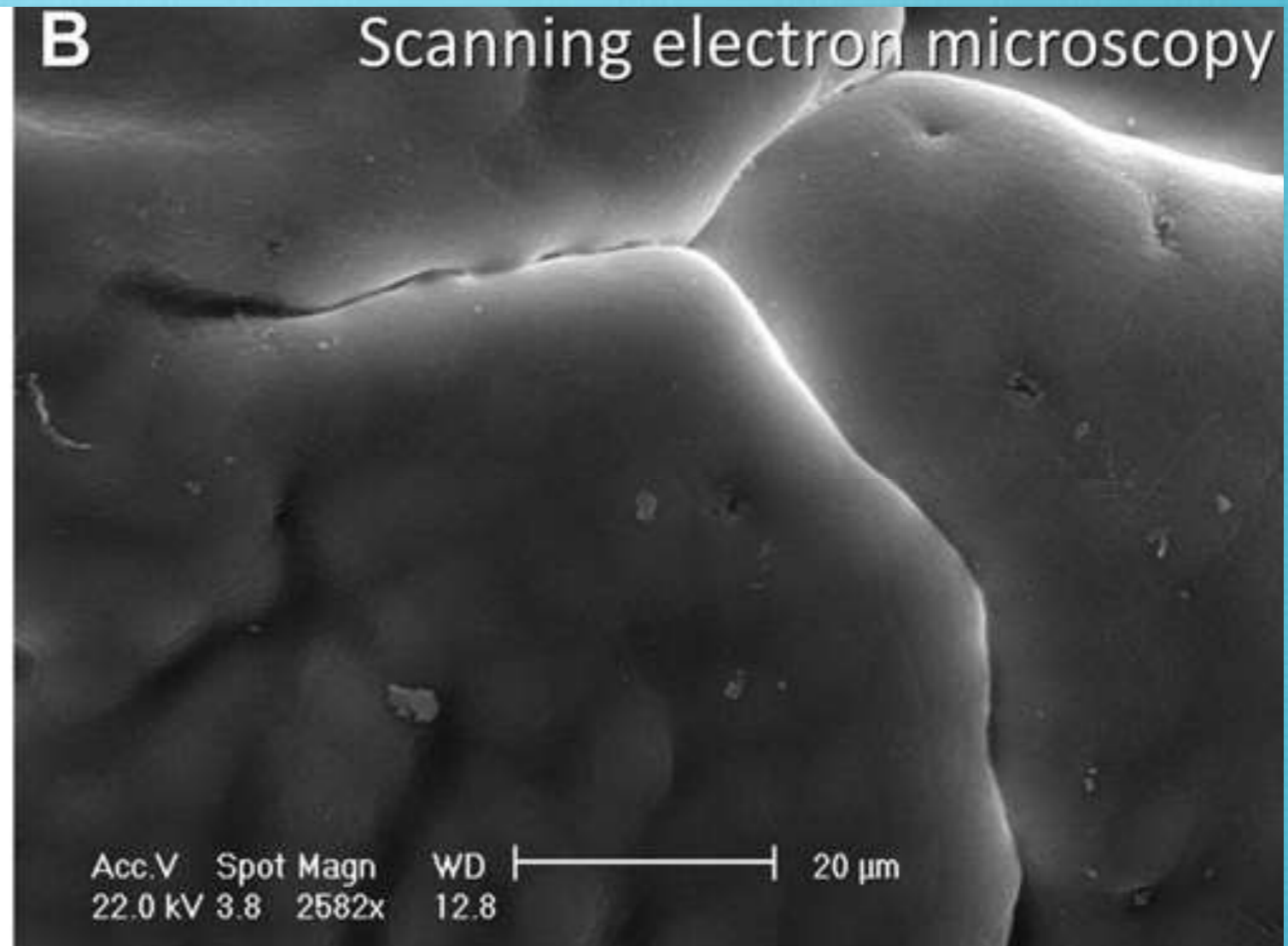




Confocal Endomicroscopy



Confocal Endomicroscopy



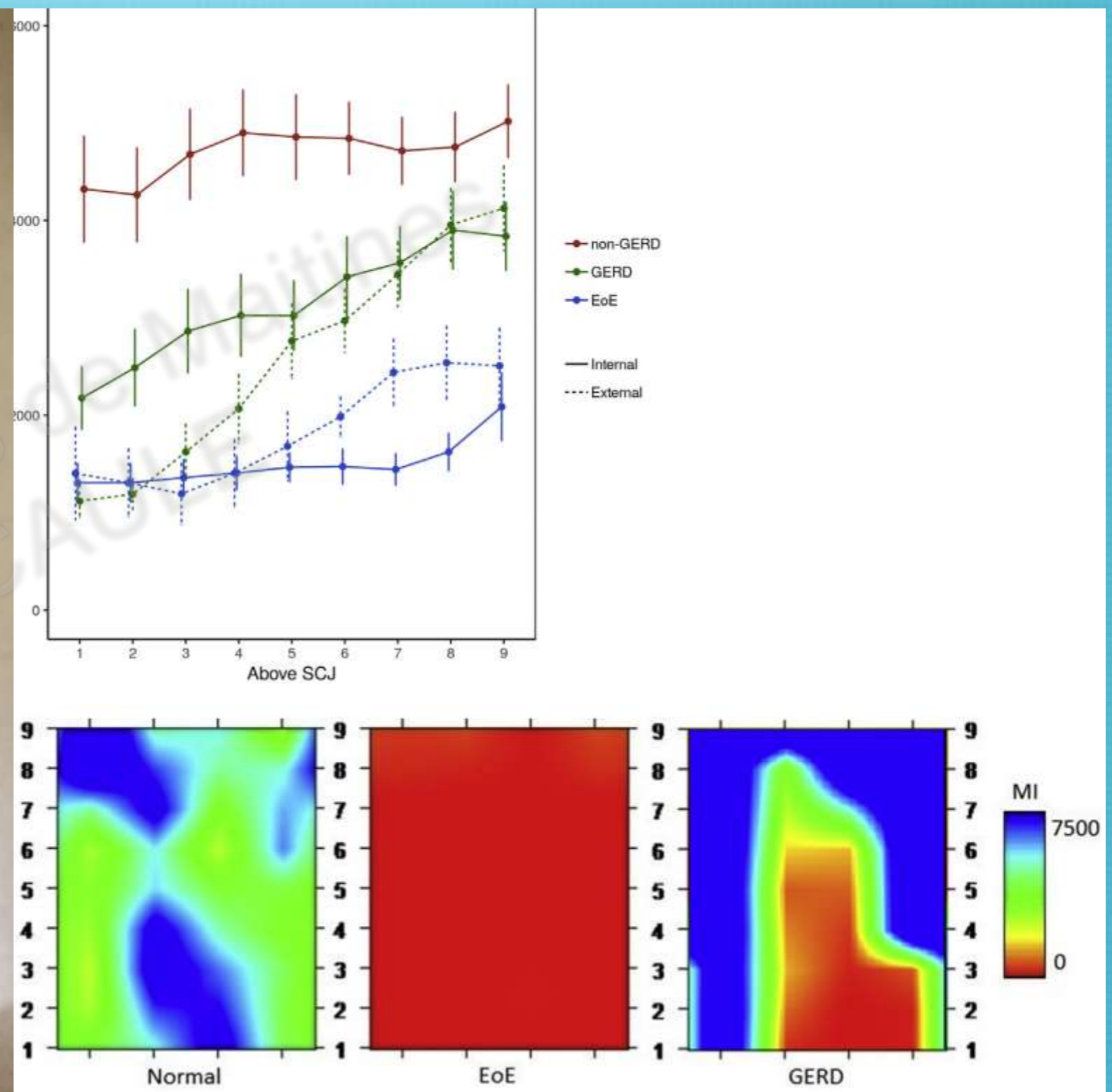
Impedancia mucosa

UNCORRECTED

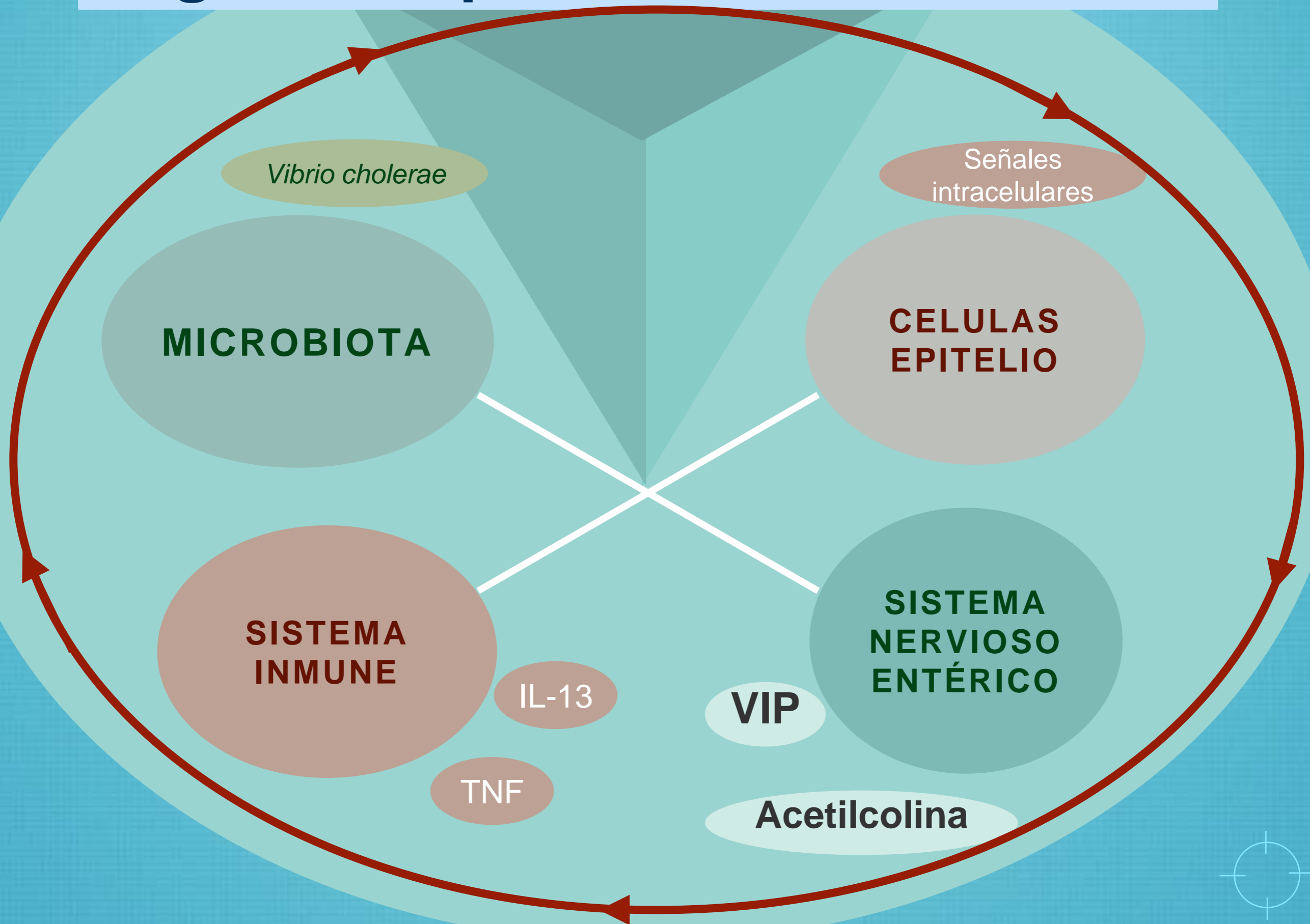


Distal esophagus
Sensor column
10 cm
Proximal esophagus

INFLATED



Regulación permeabilidad intestinal



Factores que afectan la barrera intestinal

- **Alimentos**
 - ✓ Flavonoides, pimiento dulce (beneficio)
 - ✓ Aditivos: Carboximetilcelulosa, polisorbato-80 (perjuicio)
 - ✓ Dieta rica en grasa y azúcares (perjuicio)
 - ✓ Vitamina D, Vitamina A y Zinc (déficit asociado a un aumento permeabilidad)
- **Alcohol**: junto con el acetaldehído dañan directamente el epitelio intestinal
- **Alergenos**: respuesta inmune, secreciones, capa mucosa



Factores que afectan la barrera intestinal

- **Estrés:** activación de corticotropic-releasing factor que afecta a capa de moco, epitelio y secreción de fluidos con deterioro de la barrera intestinal.
- **Actividad física:** liberación de hormonas de estrés junto con descenso de flujo sanguíneo abdominal en actividades intensas y prolongadas, ocasiona pérdida de las TJ y respuesta inflamatoria
- **Fármacos:** AINEs e IBP, juntos y por separado
- **Tabaco:** incrementa expresión de occludin y claudin-1 en las tight-junctions en modelos celulares. In vivo?



Enfermedades digestivas asociadas con alteraciones de la barrera intestinal

- Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn)
- Enfermedad celiaca
- Síndrome de Intestino irritable
- Infecciones intestinales
- VIH-SIDA
- Injerto-huésped intestinal



Enfermedades digestivas no intestinales asociadas con alteraciones de la barrera intestinal

- Cirrosis hepática enólica
- Esteatosis-esteatohepatitis no alcohólica
- Pancreatitis aguda
- Esofagitis eosinofílica



Enfermedades extra-digestivas asociadas con alteraciones de la barrera intestinal

- Asma
- Autismo
- Parkinson-Alzheimer
- Esclerosis múltiple
- Eczema
- Psoriasis
- Fibromialgia

- Diabetes I
- Depresión
- Fatiga crónica
- Fallo multiorgánico
- Obesidad
- Síndrome metabólico
- Artritis reumatoide



¿Qué significado tiene la asociación entre permeabilidad intestinal alterada y enfermedad?



¿Qué significado tiene la asociación entre permeabilidad intestinal alterada y enfermedad?

- Epifenómeno dentro del conjunto de cambios que puede originar una enfermedad: dieta, ácidos biliares, estrés, ejercicio
- La alteración aislada de la barrera intestinal producida por estrés, alérgenos..., no siempre es deletéreo.
- En modelos experimentales con animales al provocar defectos en la barrera intestinal no desencadena la enfermedad
- El incremento de la permeabilidad no es siempre deletéreo
- Las intervenciones dirigidas a la mejora de la barrera intestinal no han demostrado cambios en la historia natural de las enfermedades relacionadas.



La barrera intestinal como diana terapéutica

- **Estrategias regenerativas (unrestricted pathway)**

 - Stem cells

 - Factores de crecimiento: EGFR

 - Estabilizador de la capa de moco: fosfatidilcolina

- **Regulación de Tight-junction (pore and leak pathway)**

 - MLCK y claudin-2

 - Zonulina (larazotido)

