



CENCOMED (Actas del Congreso), jorcienciapdcl2024, (mayo 2024) ISSN 2415-0282

La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades cardiovasculares, tema de revisión.

Anahy Molinet Buides¹, ORCID: <https://www.orcid.org/0000-0002-6341-2729>

Alexia Inés Almeida Viruliche², ORCID: <https://www.orcid.org/0000-0001-6842-9012>

Maura Martínez Fleitas³, ORCID: <https://www.orcid.org/0009-0007-1631-2710>

Marilín Fleitas Amaro⁴, ORCID: <https://www.orcid.org/0009-0007-2824-128X>

1-Lic. Enf. Esp. de 1er Grado en Fisiología Normal y/o Patológica. Profesor Asistente. FCM Julio Trigo López, La Habana, Cuba. e-mail: anahymolinet@gmail.com.

2-Lic. en Enf. MsC. Educación Superior en Ciencias de la Salud. Profesor Asistente. FCM Julio Trigo López, La Habana. Cuba. e-mail: alviruliche.54@gmail.com.

³Dra. Residente de Geriatría y Gerontología, Centro de Investigaciones sobre longevidad, Envejecimiento y Salud (CITED), La Habana, Cuba, e-mail: mau00@gmail.com,

4- Máster en Estudios Sociales, Dpto. de Marxismo e Historia, Profesor Auxiliar, FCM Julio Trigo López, La Habana. Cuba, e-mail: marilinfleitas4@gmail.com.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son de especial relevancia por la elevada prevalencia y mortalidad existente en todo el mundo. La microbiota intestinal ha pasado a considerarse un órgano endocrino-metabólico, con funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica. Sus desequilibrios afectan la homeostasis energética, con la producción de inflamación sistémica, alteración metabólica, daño vascular y la arteroesclerosis. **Objetivo:** relacionar los metabolitos bioactivos producidos por la microbiota intestinal en la génesis y progresión de las enfermedades cardiovasculares, así como los germenés más frecuentes. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica del tema, basada en artículos de investigación de los últimos 5 años en idioma inglés y español. **Desarrollo:** el término microbiota se refiere al ecosistema de microorganismos que coloniza el tracto gastrointestinal. La disbiosis es expresión de microbiota alterada con pérdida de su biomasa y diversidad de la comunidad microbiana, estado de baja inflamación crónica del epitelio de la mucosa intestinal asociado al aumento de la permeabilidad intestinal, con manifiesta repercusión al desarrollo de las referidas enfermedades de elevada

prevalencia. **Conclusiones:** el camino para comprender mejor el papel del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad cardiovascular sigue siendo un verdadero reto. Futuras investigaciones aclararán el panorama sobre la utilidad terapéutica de los trasplantes microbianos, las modificaciones dietéticas y la modulación del sistema inmune para estas enfermedades.

Palabras claves: microbiota intestinal, enfermedades cardiovasculares, disbiosis intestinal, riesgo cardiovascular, metabolitos bioactivos.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are of special relevance due to their high prevalence and mortality throughout the world. The intestinal microbiota has come to be considered an organ endocrine-metabolic, with functions in nutrition, regulation of immunity and inflammation systemic. Its imbalances affect energy homeostasis, with the production of inflammationsystemic, metabolic alteration, vascular damage and atherosclerosis. **Objective:** relate the bioactive metabolites produced by the intestinal microbiota in the genesis and progression of cardiovascular diseases, as well as the most common germs. **Method:** a review was carried out bibliography of the topic, based on research articles from the last 5 years in English and Spanish. **Development:** the term microbiota refers to the ecosystem of microorganisms that colonize the gastrointestinal tract. Dysbiosis is the expression of altered microbiota with loss of its biomass and diversity of the microbial community, state of low chronic inflammation of the mucosal epithelium intestine associated with increased intestinal permeability, with clear repercussions on development of the aforementioned highly prevalent diseases. **Conclusions:** the path to better understanding the role of the gut microbiome in cardiovascular health and disease remains a real challenge. Future research will clarify the panorama on the therapeutic usefulness of transplants microbial, dietary modifications and modulation of

Keywords: intestinal microbiota, cardiovascular diseases, intestinal dysbiosis, cardiovascular risk, bioactive metabolites.the immune system for these diseases.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son de especial relevancia por la elevada prevalencia y mortalidad existente en todo el mundo. Las cuales son un grupo de patologías que tienen lugar en el corazón y en los vasos sanguíneos. Este tipo de enfermedades, se encuentran dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) calcula el riesgo cardiovascular basado en factores como: la presión arterial, diabetes y la dislipidemia. La microbiota intestinal interactúa sobre éstos y otros factores aumentan el riesgo cardiovascular por medio de diferentes mecanismos.

La microbiota intestinal ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a considerarse un «órgano endocrino-metabólico», con funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la

inflamación sistémica. Sus desequilibrios afectan la homeostasis energética y se correlaciona con la producción de inflamación sistémica, alteración metabólica, daño vascular y la aterosclerosis. Un mejor conocimiento de estas interacciones a nivel sistemático y más específico a nivel vascular podría aportar métodos diagnósticos y terapéuticos novedosos, a la vez mejorar la asistencia clínica. En este artículo de revisión las autoras tienen el objetivo de relacionar los metabolitos bioactivos producidos por la microbiota intestinal en la génesis y progresión de las enfermedades cardiovasculares, así como los germenés más frecuentes.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en relación con el tema, basada en artículos de investigación de los últimos 5 años. Se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed, SciELO. Las palabras clave utilizadas para esta revisión fueron microbiota intestinal, disbiosis, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, en idioma español e inglés. Se consideraron artículos originales, de revisión, revisiones sistemáticas y se excluyeron aquellos que no reunían las exigencias investigativas de actualidad y profundización en el tema.

DESARROLLO

El término microbiota se refiere al ecosistema de microorganismos que coloniza el tracto gastrointestinal. Es definida típicamente como la comunidad de microorganismos (taxonomía) que ocupan un hábitat específico, y el microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus elementos genómicos y sus metabolitos en un nicho ecológico, lo cual determina la función e influencia que tienen dichos microorganismos dentro de este hábitat, es decir, la capacidad de interactuar con su medio. La gran mayoría de seres vivos poseen una microbiota, y los humanos no son la excepción, sin embargo, es un tema que solo ha sido objetivo de investigación experimental durante la última década, ya que se ha evidenciado el impacto fisiológico y/o patológico en la salud y en la enfermedad de los humanos.

La microbiota se encuentra en diferentes partes del cuerpo humano como la piel, orificios, mucosas, pulmones y tracto gastrointestinal, en proporciones según algunos textos de 1:1 y según otros de 1:1,3 con relación a la cantidad de células que existen en el cuerpo humano. Abundan estos microorganismos, sobre todo, en el colon donde hay entre 800 y 1000 especies por individuo, aunque más de la mitad son desconocidas por el ser humano y, de las identificadas, el 80% no es posible cultivarlas. Esta interacción se da desde el desarrollo intrauterino, teniendo un aumento exponencial inmediatamente al tener paso por el canal del parto e iniciando la lactancia materna, siendo esta la primera fuente de probióticos en la vida. Mientras el individuo se va desarrollando, la microbiota se va modificando. Además, está influenciada por factores como la genética, el estilo de vida, la dieta y la antibioterapia. La alteración de la relación simbiótica entre las bacterias intestinales y el huésped, promueve el desarrollo de enfermedades metabólicas. La alteración de la composición de la microbiota (disbiosis) se produce al

no llevar a cabo de forma correcta los factores previamente mencionados, teniendo un impacto en la salud de los individuos. Esta disbiosis es la responsable de que se produzcan ciertos metabolitos y toxinas, lo que provoca un desequilibrio en las funciones que desempeña la microbiota.

La microbiota intestinal es capaz de producir una serie de metabolitos bioactivos que interactúan con el huésped y que pueden llegar a realizar su efecto de forma directa o indirecta en distintos órganos. Desde el punto de vista cardiovascular podemos citar:

- ✚ 1. La producción de ácidos grasos de cadenas cortas (AGCC) por la microbiota intestinal se asocia con la hipertensión, al influir sobre el tono vascular. Los receptores acoplados a proteínas G (RAPG), los cuales incluyen Gpr41, Gpr43, Gpr109a y Olfr78 son regulados por los AGCC producidos por la microbiota. Específicamente, el receptor Olfr78, que se encuentra en la arteriola aferente renal, es activado por los AGCC, haciendo que se produzca renina, la cual como bien se sabe, genera un incremento de la PA. Los AGCC se unen a receptores de células intestinales endocrinas (GRP43 y GRP41) que incrementan el péptido YY, el cual retarda el tránsito intestinal, aumentando la absorción de nutrientes y los niveles de leptina.
- ✚ 2. El Trimetilamina N-óxido (**TMAO**) se sintetiza por las bacterias de las familias Clostridiaceae y Peptostreptococcaceae, las cuales convierten la colina de la dieta a partir de lecitina, fosfatidilcolina, carnitina, γ -butirobetaína, betaína, crotonobetaína y glicerofosfocolina. Posteriormente se convierte en el TMAO en el hígado por las flavin monooxigenasas (FMO), las cuales son estimuladas en presencia de estrógeno e inhibidas en presencia de testosterona. El TMAO afecta el sistema inmunológico al activar los inflamasomas TXNIP-NLRP3, lo que lleva a la expresión de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-18 que puede estimular el desarrollo de placa en las arterias mediante la generación de macrófagos espumosos llenos de colesterol, lo que finalmente da como resultado una enfermedad arterial coronaria. El TMAO aumenta el riesgo cardiovascular mediante los siguientes mecanismos:
 - a) Aumenta el Calcio serio y activación de la vía protrombótica
 - b) Diferenciación de monocitos a macrófagos y celular espumosas
 - c) Alteración de la remodelación cardiaca, fibrosis miocardio y disminución el óxido nítrico.
 - d) Activa la señalización de las células del músculo liso vascular y las células endoteliales MAPK, factor nuclear- κ B (NF- κ B), lo que conduce a la expresión genética inflamatoria.
 - e) Aumenta la captación de LDL.
- ✚ 3. Endotoxina bacteriana o lipopolisacárido (LPS) es un componente de la membrana externa de las bacterias Gramnegativas y es un compuesto proaterogénico. Al ingresar al torrente sanguíneo, induce la formación de células espumosas, acumulación de colesterol y resistencia a la insulina. Las citocinas inflamatorias inducidas por LPS actúan de manera paracrina en el tejido adiposo perivascular agravando la inflamación endotelio vascular y la aterogénesis al inducir la formación de células espumosas y acumulación de colesterol.
- ✚ 4. Los ácidos biliares primarios y secundarios: los ácidos biliares primarios, como el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, se desconjugan en el intestino, por la microbiota intestinal y la sal biliar hidrolasa para formar ácidos biliares secundarios, incluido el ácido desoxicólico, el ácido litocólico y ácido ursodesoxicólico. Los ácidos biliares son una vía vital para la eliminación del colesterol a través de la excreción en las heces, lo que reduce los niveles de colesterol circulante y el riesgo de acumulación en la placa aterosclerótica. El

desequilibrio de las proporciones de ácidos biliares primarios y secundarios por un estado poco saludable de la microbiota intestinal pueden estar implicadas en la hipercolesterolemia y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterogénica.

- ✚ 5. El peptidoglicano es un compuesto bioactivo derivado de la disbiosis de la microbiota intestinal que puede enviar señales a órganos distantes y contribuir al desarrollo de estados de enfermedad cardiovascular. Al promover el desarrollo de aterosclerosis a través de las vías de señalización dependientes de la caspasa -inflammasoma-caspasa de la proteína NLR 3, que provocan la conversión de pro-IL-1 beta y pro-IL-18 en citocinas activas y la consiguiente inducción de inflamación local y sistémica.
- ✚ 6. La disbiosis favorece la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL), generando citoquinas proinflamatorias que conducen al aumento del estrés oxidativo, que a su vez, induce un incremento de las LDL oxidadas (oxLDL). Estas últimas propician la disminución del óxido nítrico (ON) y elevación de la endotelina-1 (ET-1), ocasionado vasoconstricción.

Microbiota intestinal y enfermedades cardiovasculares

- La insuficiencia cardíaca se ha asociado con especies microbianas intestinales específicas como el aumento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus viridans*. Asociado con el incremento de la permeabilidad intestinal en los pacientes.
- Los pacientes que han sido diagnosticados con ictus sintomático y ataque isquémico transitorio tienen una microbiota intestinal alterada con un aumento de patógenos oportunistas como *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter* y *Desulfovibrio*.
- El desarrollo de la enfermedad arterial coronaria puede estar asociada a una disbiosis de la microbiota intestinal pues tiene la capacidad de contribuir a una variación sustancial en la composición de lípidos en sangre. La presencia de Firmicutes como *Lactobacillus reuteri* se asocian con un HDL más alto, mientras que el género *Eggerthella* se asocia con un colesterol HDL reducido.

La disbiosis es expresión de microbiota alterada con pérdida de su biomasa y diversidad de la comunidad microbiana, estado de baja inflamación crónica del epitelio de la mucosa intestinal asociado a aumento de la permeabilidad intestinal, con manifiesta repercusión al desarrollo de las referidas enfermedades de elevada prevalencia.

CONCLUSIONES

Las alteraciones de la microbiota intestinal y sus metabolitos intervienen en la progresión de la aterosclerosis, la causa más común de síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, enfermedad cerebrovascular, entre otras formas de presentación clínica de las enfermedades cardiovasculares. Su fisiopatología no se explica con un solo mecanismo, son numerosos los que producen un aumento de este riesgo, lo que abre un espacio para proponer medidas preventivas sobre el riesgo cardiovascular. Aún falta camino por recorrer para describir las características completas del microbiota en una persona saludable; así como para determinar si las alteraciones encontradas en algunas enfermedades son causa o consecuencia de éstas. El camino para comprender mejor el papel del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad cardiovascular sigue siendo un verdadero reto. Futuras investigaciones aclararán el panorama sobre la utilidad terapéutica de los trasplantes microbianos, las modificaciones dietéticas y la modulación del sistema inmune para estas enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

-Álvarez Vega M, Cortés Badilla MV, Quirós Mora LM. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. Revista Médica Sinergia. 2021[acceso: 12/04/2021];6(2):643. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/643/1128>

-Camargo Garcia Antonio, Francisco Perez-Jimenez, Pablo Perez-Martinez Microbiota intestinal: ¿un nuevo protagonista en el riesgo de enfermedad cardiovascular? Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Volume 31, Issue 4, July–August 2019, Pages 178-18, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.11.003>

-Castañeda Guillo Carlos: Microbiota intestinal y sus nuevos retos , Revista AVFT Volumen 41, número 8, 2022 ISSN 2610-7988, <https://doi.org/10.5281/zenodo.7443084>

-Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG. Actualización en microbioma y microbiota para el médico de familia (I). Med Gen Fam. 2020[acceso: 10/02/2021];9(2). Disponible en: <http://mgyf.org/actualizacion-en-microbioma-y-microbiota-para-el-medico-de-familia-i>

-da Luz PL, Alberton Haas E, Favarato D. Intestinal microbiota and cardiovascular diseases. Int. J Cardiovasc Sci. 2020[acceso: 05/04/2021];33(5). Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2359-56472020000500462&script=sci_arttext

-Daniel Martín Frutos, El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular, Universidad de Valladolid, 2018. <https://core.ac.uk/download/pdf/222807758.pdf>

-Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review. Nutrients 2021;13:144. <https://doi.org/10.3390/nu13010144>

-Jin, M, Qian, Z, Yin, J, Xu, W, Zhou, X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2019; 23: 2343– 2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>

-José Miguel Rodríguez Perón JM, Rodríguez Izquierdo MM: Metabolitos bioactivos generados por la disbiosis intestinal y sus implicaciones fisiopatológicas en la enfermedad cardiovascular Revista Cubana de Medicina. 2022(Ene-Abr);61(1):e2584, https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

-Kitai T, Wilson Tang WH. Impacto de la microbiota intestinal en la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2017[acceso: 07/04/2021];70(10):799-800. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/espdf-S0300893217302737>

-M.E. Icaza-Chávez. “Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Gut microbiota in health and disease”, Revista de Gastroenterología de México, August 2015, Volume 78, Issue 4. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2013.04.004>

-Maciezrynski LE. N-óxido de trimetilamina y su relación con la enfermedad coronaria. Revista CONAREC. 2018[acceso: 03/04/2021];34(143):28-36. Disponible en: http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/15500280036_1083/pdf/155_00280036.pdf

Merino Rivera José Alfonso, Taracena Pacheco Santiago, Díaz Greene Enrique Juan, Rodríguez Weber Federico Leopoldo. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. Acta Med. [Internet]. 2021 [citado 14 de

septiembre de 2023]; 19 (1): 92-100. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v19n1/1870-7203-amga-19-01-92.pdf>

-Moreno Calderón X, Vialva Guerrero AA, Núñez Bello ML, Macero Esteves C, López Barrera KC, Márquez Duque AC, et al. Estudio observacional de la microbiota intestinal aeróbica. *Microbiología Clínica Kasmera*. 2020[acceso: 04/03/2021];48(2):e48231547. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/31547/html>

-Moreno del Castillo MC, Valladares García J, Halabe Cherem J. Microbioma humano. *Rev Fac Med (Méx.)*. 2018[acceso: 15/01/2021];61(6):7-19. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000600007

Leonario-Rodríguez Marcell, Saavedra Nicolás. Microbiota intestinal y modulación del tejido adiposo en la patogénesis de la obesidad. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. [Internet]. 2022 [citado 14 de septiembre de 2023]; 27(2): Disponible en: <https://doi.org/10.37527/2022.72.2.004>

-Organización panamericana de la salud, OPS, “Riesgo Cardiovascular”. 2022. <https://www.paho.org/cardioapp/web/>

-Pacheco Pérez Y, Bello Fernández ZL, Góngora Parra KB. Microbioma humano, implicaciones en el proceso salud-enfermedad. *Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2019[acceso: 08/12/2020];44(1). Disponible en: http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1618/pdf_545

-Reynaldo de Jesús Michel Aceves, Ana Celia Izeta Gutiérrez, Gabriela Torres Alarcón, Ana Celia Margarita Michel Izeta. “La microbiota y el microbioma intestinal humano” *Medigraphic*, Vol. 71 • Núm. 5 Septiembre-Octubre • 2017. <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2017/sm175g.pdf>

-Rosario-Castro S, Rojas-García D, Sánchez IP: Relación entre la composición de la microbiota y la hipertensión arterial esencial. Una revisión narrativa. *Volumen 27, Número 1, 2023. Medicina & Laboratorio* 2023;27:65-79. <https://doi.org/10.36384/01232576.623>.

-Salame KL, Flores AXA, Sánchez MGR, et al. Microbioma y enfermedades crónicas. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2022;67(4):284-292. <https://doi:10.35366/108781>

-SYNLAB Colombia. myBIOME. Bogotá D.C.: SYNLAB; 2022. Acceso 15 de octubre de 2022. Disponible en <https://www.synlab.co/mybiome/>.

-Takeshi Kitaia, W.H. Wilson Tang, Impacto de la microbiota intestinal en la enfermedad cardiovascular, Vol. 70. Núm. 10., revista española de cardiología. páginas 799-800 (Octubre 2017). <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.04.003>

-Vandana UK, Barfaskar NH, Gulzar ABM, Laskar IH, Kumar D, Paul P, Pandey Pet al. Linking gut microbiota with the human diseases. *Bioinformation* 2020;16 (2):196-208.

-W. H. Wilson Tang, Fredrik Backhed, Ulf Landmesser, Stanley L. HazenIntestinal. “Microbiota in Cardiovascular Health and Disease”. *JACC State-of-the-Art Review* PMC 2020 Apr 30. Apr 30; 73 (16). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518422/>

-Villalobos-Orozco Mervin W. Alteración de la microbiota intestinal y su relación con enfermedades gastrointestinales y hepatobiliares. *Hepatología*. [Internet]. 2023 [citado 19 de octubre de 2023]; 4 (1): 75-89. Disponible en: <https://revistahepatologia.com/index.php/hepa/article/view/71/61>

-Zamudio Vázquez VP, Ramírez Mayans JA, Toro Monjaraz EM, Cervantes Bustamante R, Zárate Mondragón F, Montijo Barrios E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Méx.* 2017[acceso: 05/03/2021];38(1). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912017000100049