

Metabolitos bioactivos generados por la disbiosis intestinal y sus implicaciones fisiopatológicas en la enfermedad cardiovascular

Bioactive metabolites generated by intestinal dysbiosis and their pathophysiological implications in cardiovascular disease

José Miguel Rodríguez Perón^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4824-8713>

Mario Miguel Rodríguez Izquierdo² <https://orcid.org/0000-0002-2879-2527>

¹Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jmperon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La disbiosis conocida como la alteración de la relación simbiótica entre la microbiota intestinal y el huésped están implicados en la patogenia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Objetivo: Realizar una revisión documental sobre los mecanismos fisiopatológicos que relacionan los metabolitos bioactivos generados por la disbiosis intestinal con el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Métodos: Se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cumed y Hinari desde septiembre 2020 hasta el mes de marzo 2021. Las palabras clave utilizadas para esta revisión fueron: “microbioma”, “microbiota intestinal”, “disbiosis”, “aterosclerosis”, “enfermedad cardiovascular” y sus equivalentes en inglés, según el descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS). Se consideraron artículos originales, de revisión, revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores al año 2015. Se revisaron un total de 73 artículos.

Desarrollo: Las relaciones fisiopatológicas entre la disbiosis intestinal y las enfermedades cardiovasculares son complejas, ya que se influyen mutuamente a través de los sus toxinas endógenas (metabolitos bioactivos), el sistema circulatorio, las respuestas inmunitarias y los cambios metabólicos. Las investigaciones futuras deberían centrarse en dilucidar los actores moleculares subyacentes e identificar si las vías que interconectan la disbiosis intestinal con la ECA son causales, correlacionales o consecuentes.

Conclusiones: La evidencia acumulada sostiene que la disbiosis de la microbiota intestinal está involucrada en la síntesis de metabolitos proaterogénicos los cuales modulan los mecanismos implicados en la fisiopatología de la ECA.

Palabras clave: microbiota intestinal; disbiosis; aterosclerosis; enfermedad cardiovascular; síndrome metabólico.

ABSTRACT

Introduction: Dysbiosis is known as the alteration of the symbiotic relationship between the intestinal microbiota and the host is involved in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease.

Objective: To carry out a documentary review on the pathophysiological mechanisms that relate the bioactive metabolites generated by intestinal dysbiosis with the development and progression of atherosclerotic cardiovascular disease.

Methods: The Google Scholar search engine was used and free access articles were consulted in Pubmed, SciELO, Lilacs, Cumed and Hinari databases from September 2020 to March 2021. The keywords used for this review were “microbiome”, “gut microbiota”, “dysbiosis”, “atherosclerosis”, “cardiovascular disease” and their English equivalents, according to the Health Sciences (DeCS) descriptor. Original articles, review articles, systematic reviews and meta-analyses after 2015 were considered. A total of 73 articles were reviewed.

Findings: The pathophysiological relationships between intestinal dysbiosis and cardiovascular diseases are complex, since they influence each other through their endogenous toxins (bioactive metabolites), the circulatory system, immune responses and metabolic changes. Future research should focus on elucidating the underlying molecular players and on identifying whether the pathways that interconnect gut dysbiosis with ACE are causal, correlational, or consequential.

Conclusions: The accumulated evidence supports that the dysbiosis of the intestinal microbiota is involved in the synthesis of proatherogenic metabolites which modulate the mechanisms involved in the pathophysiology of ACE.

Keywords: intestinal microbiota; dysbiosis; atherosclerosis; cardiovascular disease; metabolic syndrome.

Recibido: 23/04/2021

Aprobado: 07/05/2021

Introducción

El estudio de la microbiota ha crecido de manera exponencial en la última década y su importancia en el proceso de salud-enfermedad del ser humano se hace cada vez más evidente. La alteración del perfil de su composición promueve el desarrollo de enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, el cáncer, la obesidad, el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular.^(1,2)

La microbiota es la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que coexisten sobre y dentro de un organismo. Esto

incluye bacterias, arqueas, hongos, protozoos e incluso, virus que colonizan establemente la superficie epidérmica y los conductos y cavidades del organismo que tienen comunicación con el exterior.⁽³⁾

La microbiota normal cumple con múltiples funciones como las endocrinas, la señalización neurológica, la modificación de la densidad mineral ósea y el correcto crecimiento corporal, la maduración del sistema inmune, la inhibición de patógenos, la síntesis de vitaminas (K, B₁₂ y folato), el metabolismo de las sales biliares y la modulación de algunos fármacos.⁽⁴⁾

La alteración de la relación simbiótica entre la microbiota intestinal y el huésped conocido como disbiosis, incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica por diferentes mecanismos, principalmente por aumento en la grasa corporal y la obesidad, aumento del estrés oxidativo, la producción de metabólicos tóxicos e inflamación sistémica.^(5,6,7,8,9)

A partir de la introducción del Proyecto Microbioma Humano se ha avanzado mucho en la investigación de este campo; sin embargo, aún es muy pronto para conocer el impacto que tendrá sobre la prevención y la práctica médica diaria; lo que si queda claro es que las posibilidades son infinitas.^(10,11)

El objetivo de la presente investigación fue realizar una revisión documental sobre los mecanismos fisiopatológicos que relacionan los metabolitos bioactivos generados por la disbiosis intestinal con el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Métodos

Se realizó una revisión documental de la bibliografía nacional e internacional publicada en 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, Lilacs, Cumed y Hinari desde septiembre 2020 hasta el mes de marzo 2021. Las palabras clave utilizadas para esta revisión fueron: “microbioma”, “microbiota intestinal”, “disbiosis”, “aterosclerosis”, “enfermedad cardiovascular” y sus equivalentes en inglés, según el descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS). Se consideraron artículos originales, de revisión, revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores al año 2015. Fueron seleccionados 73 artículos (18 en idioma español, 55 en inglés).

Metabolitos bioactivos generados por la disbiosis intestinal

El término “microbiota” se refiere al ecosistema de microorganismos que coloniza el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel.⁽¹²⁾

Los microorganismos se encuentran en simbiosis con nuestro organismo, habitualmente de carácter mutualista, lo que no implica que en algunas circunstancias puedan convertirse en patógenos si las condiciones en las que se

encuentran cambian. Forman, por tanto, un ecosistema estable que proporciona al huésped acciones metabólicas específicas, inmunitarias y defensivas y de protección frente a la invasión de otros microorganismos patógenos.⁽¹³⁾

La composición de las diferentes microbiotas es distinta en cada uno de los hábitats que colonizan. Los organismos celulares se distribuyen en los 3 grandes dominios taxonómicos: Archaea, Bacteria y Eukarya.

La microbiota intestinal es la comunidad de bacterias que conviven en el huésped en estado normal sin causar enfermedad; por lo tanto, a las especies que conforman esta microbiota se le conoce como microorganismos comensales.⁽¹⁴⁾

Es un ecosistema microbiano complejo con variaciones inter e intraindividuales conformado por microorganismos, células, péptidos antimicrobianos y sus interacciones. Incluye alrededor de 100 billones de bacterias de aproximadamente 1000 especies distintas. Los géneros predominantes son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos cocos grampositivos anaeróbicos.^(15,16)

Se ha relacionado la ecología microbiana intestinal con efectos benéficos en el huésped tales como la promoción de la maduración y la integridad del epitelio intestinal, protección contra bacterias patógenas, la regulación positiva de genes de mucina y la modulación inmunológica. Además, parece tener una función importante en el mantenimiento del equilibrio inmunológico intestinal y la prevención de la inflamación.^(17,18)

El equilibrio entre los microorganismos patógenos y no patógenos en el intestino es fundamental para mantener la salud de los seres humanos durante toda la vida.⁽¹⁹⁾

En estudios recientes se ha identificado que la disbiosis intestinal (cambios en la composición normal de la microbiota) es la alteración de la microbiota gastrointestinal cuya relación con el huésped se ha asociado con desarrollo de varias enfermedades como la obesidad,⁽²⁰⁾ el cáncer de colon,⁽²¹⁾ la enfermedad inflamatoria intestinal⁽²²⁾ y más recientemente con el síndrome metabólico,⁽²³⁾ la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA)⁽²⁴⁾ y la enfermedad renal crónica (ERC).⁽²⁵⁾ Dichos vínculos pueden ser a través de vías directas (a través de metabolitos) e indirectas (a través del sistema inmunológico).

El potencial aterogénico de la alteración de la microbiota intestinal está influenciada por factores como la dieta y estilo de vida poco saludables.⁽²⁶⁾

La dieta rica en proteína animal, grasa y bajo consumo de fibra y la inactividad física son capaces de modificar la producción de metabolitos por las bacterias de la microbiota intestinal los cuales participan en el desarrollo de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares relacionadas.^(27,28)

Revisiones sistemáticas de estudios prospectivos han concluido que existen tres metabolitos bioactivos que han mostrado una correlación importante con instauración y progresión de la enfermedad cardiovascular de origen aterogénico: Trimetilamina N-óxido (TMAO),^(29,30,31) ácidos grasos de cadena corta (AGCC)^(32,33) y los ácidos biliares primarios y secundarios.^(34,35)

El TMAO es un metabolito proaterogénico y un predictor significativo del riesgo de eventos cardiovasculares como el infarto del miocardio, la enfermedad cerebrovascular y la muerte.^(36,37)

El TMAO se sintetiza por las bacterias de las familias *Clostridiaceae* y *Peptostreptococcaceae* a partir de las proteínas de la dieta de origen animal con alto contenido graso, las cuales convierten la lecitina, fosfatidilcolina, carnitina, y butirobetaína, betaína, crotonobetaína y glicerofosfocolina en colina; posteriormente llega al hígado por la circulación portal y las monooxigenasas portadoras de flavina sintetizan el N-óxido de trimetilamina (TMAO).⁽³⁸⁾

El enfoque de la metabolómica ha demostrado que la fosfatidilcolina lipídica de la dieta y sus metabolitos betaína, colina y TMAO son factores de riesgo de ECA.

El TMAO induce inflamación con la liberación de citocinas inflamatorias IL1 β e IL-18 y desencadena el estrés oxidativo con la inhibición del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). El TMAO aumenta el riesgo cardiovascular mediante los siguientes mecanismos:^(39,40,41)

- 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 inflamación y disfunción endotelial.
- Aumento del calcio sérico y la activación de la vía protrombótica que conduce a hiperreactividad plaquetaria, agregación plaquetaria y la generación de trombos intraarteriales.
- Diferenciación de monocitos a macrófagos ricos en lípidos y formación de células espumosas dentro de la pared arterial, el principal fundamento patológico asociado con la aterosclerosis.
- Inhibe las enzimas limitantes de la velocidad sintética de los ácidos biliares hepáticos Cyp7a1 y Cyp27a1, lo que resulta en una disminución de la eliminación del colesterol y del transporte inverso del colesterol (aumenta la captación de LDL).
- Prolonga el efecto de la angiotensina, lo que eventualmente conduce a una remodelación cardíaca adversa.
- Promueve la fibrosis miocárdica a través de la activación de la señalización TGF- β /Smad3 asociada al inflammasoma NLRP3 y la progresión del deterioro funcional del miocardio.

La carga aterosclerótica congruente con los niveles plasmáticos elevados de TMAO en ayunas se correlacionaron positivamente con el grosor de la íntima-media carotídea, un marcador temprano de aterosclerosis, independientemente de otros marcadores de riesgo. Así mismo, los niveles de TMAO se han correlacionado tanto con el tamaño de la placa aterosclerótica como con los episodios cardiovasculares.⁽⁴²⁾

La disbiosis intestinal en enfermos con enfermedad renal crónica (ERC) contribuye a la generación y acumulación de metabolitos derivados de los productos de

fermentación de las proteínas o la colina como el TMAO, el sulfato de p-cresilo, el sulfato de indoxilo y la fenilacetilglutamina los cuales pueden contribuir a la disminución función renal y empeoramiento de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los AGCC productos de fermentación de la fibra dietética pueden ejercer efectos protectores sobre el riñón, pues estimulan la secreción del péptido 1 similar al glucagón que protege contra la hiperglucemia crónica inducida por el estrés oxidativo renal. Se teoriza que el exceso de toxinas urémicas promueve la propagación de bacterias productoras de uremia e inhibe las bacterias beneficiosas que producen AGCC.⁽⁴³⁾

La composición anormal de la microbiota intestinal en pacientes con ERC afecta las uniones estrechas y reduce el suministro de energía del epitelio colónico y aumenta la permeabilidad del epitelio (el llamado “intestino permeable”). Un “intestino permeable” permite la translocación de bacterias y sus productos, junto con antígenos dietéticos inmunogénicos a través del epitelio, activando la inflamación local y / o sistémica.⁽⁴⁴⁾

La disbiosis intestinal puede activar el sistema renina-angiotensina local en el riñón, desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado, estrés oxidativo, daño tubulointersticial y deterioro progresivo del índice de filtrado glomerular.

La evidencia emergente sugiere que el TMAO puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y muerte en pacientes con ERC, pues por mecanismos aún no bien dilucidados inducen disfunción endotelial, la modulación de las vías de señalización y la alteración del metabolismo energético mitocondrial y la fibrosis miocárdica.⁽⁴⁵⁾

La disbiosis intestinal puede dar lugar a desequilibrios entre las respuestas inmunitarias y la tolerancia inmunitaria, provocar una proliferación y diferenciación anormales de los linfocitos B y T con la producción de autoanticuerpos y factores inflamatorios que podrían contribuir al inicio y progresión de la ERC.⁽⁴⁶⁾

El TMAO podría servir como potencial objetivo terapéutico para disminuir el riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica y para atenuar las tendencias protrombóticas sin complicaciones hemorrágicas.

El potencial metabólico de la microbiota intestinal y sus interacciones fisiológicas cardiorrenal se ha reconocido como factor contribuyente de ECA y ERC. En el contexto de un deterioro de la función cardíaca o renal, el edema de la pared intestinal por congestión sistémica y la isquemia de la pared intestinal pueden reducir el flujo sanguíneo del intestino, lo que puede dar lugar a disbiosis con la consecuente alteración de la función de la barrera intestinal que permite la translocación de las endotoxinas, los componentes microbianos y los metabolitos microbianos y su paso a la circulación sistémica, lo cual puede inducir inflamación sistémica, disfunción vascular con acumulación de colesterol y formación de células espumosas, y resistencia a la insulina, por tanto, progresión de la aterosclerosis.^(47,48)

Los resultados preliminares del estudio *Prevention with Mediterranean Diet* (PREDIMED)⁽⁴⁹⁾ han demostrado que las concentraciones plasmáticas elevadas de colina e hidroxiprolina se asociaron con un riesgo 2,13 veces mayor de ECA en los cuartiles extremos y un riesgo 1,99 veces mayor de accidente cerebrovascular. También, los niveles de TMAO se correlacionaron con el péptido natriurético de tipo cerebral y se han asociado con la gravedad y mortalidad por insuficiencia cardíaca (IC).

La insuficiencia cardíaca también se ha asociado con especies microbianas intestinales específicas como el aumento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus viridans*. Un estudio ha demostrado que los pacientes con ictus sintomático y ataque isquémico transitorio tienen una microbiota intestinal alterada con un aumento de patógenos oportunistas como *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter* y *Desulfovibrio*. Además, la microbiota intestinal tiene la capacidad de contribuir a una variación sustancial en la composición de lípidos en sangre, lo que puede afectar el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria. Por ejemplo, *Firmicutes* como *Lactobacillus reuteri* se asocian con un HDL más alto, mientras que el género *Eggerthella* se asocia con un colesterol HDL reducido.⁽⁵⁰⁾

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, los niveles más altos de TMAO se asociaron con tasas de mortalidad y de trasplante cardíaco de 1,18 a 1,79 veces más altas, respectivamente. Los trastornos metabólicos que resultan de la composición y función microbiana intestinal alterada también pueden influir en el desarrollo de la IC.⁽⁵¹⁾

El TMAO derivado de la disbiosis del microbioma intestinal también puede afectar nuestro 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.⁽⁵²⁾

Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados y estudios más amplios para respaldar con mayor nivel de evidencia científica que el TMAO es un biomarcador o mediador en la ECA. Así mismo, el vínculo entre el aumento de los niveles de TMAO y la progresión de la IC no se comprende completamente y aún no se ha determinado.

Los trastornos del metabolismo de los lípidos como la dislipidemia y la hiperlipidemia son factores de riesgo importantes y fuerzas impulsoras del desarrollo del síndrome metabólico y la ECA.

Un creciente número de estudios sugiere que la microbiota intestinal puede afectar mecánicamente los niveles de lípidos del huésped. Varios microbios, incluidos *Turicibacter*, *Roseburia*, *Lachnospira* y *Romboutsia*, mostraron relaciones positivas con niveles anormales de triglicéridos séricos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), y una correlación negativa con los niveles

séricos de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por el contrario, la abundancia de *Ruminococcus 1*, *Rikenella*, *Bacteroides*, *Butyrivibrio* y *Alistipes* se correlacionó negativamente con los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total y LDL, pero se correlacionó positivamente con los niveles de HDL.⁽⁵³⁾

Las perturbaciones en la microbiota intestinal generan moléculas como la serotonina (5-HT), uralitica B, indolamina y las 2,3-dioxigenasa las cuales alteran la absorción y el metabolismo de los lípidos, por lo que vinculan la microbiota intestinal con fenotipos cardiometabólicos.⁽⁵⁴⁾

Los ácidos grasos de cadena corta como el acetato, butirato y propionato se producen como resultado de la fermentación de fibras dietéticas no digeribles en el intestino por la microbiota.⁽⁵⁵⁾

Los AGCC son metabolitos bioactivos que afectan una variedad de procesos del hospedero, como la señalización del hospedero-microbio, la utilización de energía y el control del pH del colon con los consiguientes efectos sobre la composición de la microbiota y la motilidad intestinal.⁽⁵⁶⁾

Los AGCC están involucrados en el metabolismo energético del huésped y regulan la inmunidad intestinal, además de influir en el metabolismo de los lípidos y el colesterol. Se ha demostrado que los AGCC ejercen un efecto positivo sobre la modulación del apetito y la obesidad.⁽⁵⁷⁾

Los AGCC, como el acetato y el propionato, ingresan a la circulación portal y son metabolizados por el hígado o liberados a la circulación sistémica, donde pueden unirse a los receptores de AGCC del endotelio vascular e influir en la salud cardiometabólica.⁽⁵⁸⁾

La producción de AGCC por la microbiota intestinal se asocia con la hipertensión, como resultado de la influencia de los AGCC sobre el tono vascular.

Los AGCC, como el butirato, han recibido un interés creciente en relación con la hipertensión y sus efectos principales son la modulación de la composición microbiana y la reducción de la inflamación.⁽⁵⁹⁾

La disbiosis intestinal puede afectar la regulación del metabolismo del colesterol en el hígado y desempeñar un papel en la alteración de los ácidos biliares (AB) que pueden influir en los niveles de colesterol sistémico.⁽⁶⁰⁾

En el intestino, los ácidos biliares primarios como el ácido cólico (AC) y el ácido quenodesoxicólico (AQ) se desconjugan por la microbiota intestinal y la sal biliar hidrolasa (BSH) para formar ácidos biliares secundarios, incluido el ácido desoxicólico (DCA), el ácido litocólico (LCA) y ácido ursodesoxicólico (AUDC).

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 ECA pues influyen en la función cardiovascular al reducir la frecuencia cardíaca mediante la regulación de la

conductancia de los canales y la dinámica del calcio en los cardiomiocitos sinoauriculares y ventriculares, asimismo regulan el tono vascular.⁽⁶¹⁾

El microbioma intestinal puede disminuir la tasa de síntesis de AB, elevar los niveles plasmáticos de LDL y aumentar el riesgo de aterosclerosis.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ECA y presenta un riesgo importante de diabetes tipo 2, hipertensión e hiperlipidemia y predispone a la enfermedad coronaria.

La microbiota intestinal puede influir en múltiples procesos metabólicos y fisiológicos y las modificaciones en estas estructuras microbianas están relacionadas con el progreso de trastornos metabólicos como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus y la aterosclerosis.⁽⁶²⁾

Según lo han demostrado estudios recientes, la obesidad y su asociación con la diabetes y el síndrome metabólico no son únicamente el resultado de la contribución genética, los hábitos alimentarios o la falta de actividad física, sino que también se ha comprobado que la microbiota intestinal constituye un factor ambiental determinante en el desarrollo de estas patologías. Este vínculo estaría relacionado con una modulación, por parte de la microbiota en la extracción energética de los alimentos, la secreción de hormonas intestinales, el metabolismo a nivel periférico y el tono inflamatorio sistémico.⁽⁶³⁾

Se ha podido establecer que los pacientes obesos difieren en la composición de sus bacterias intestinales a nivel de Clases. Se ha descrito una microbiota humana de «tipo obeso», asociada al exceso de peso y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*.^(64,65)

Estos pacientes presentan una mayor proporción de bacterias gram-negativas, miembros del “phylo” *Bacteroidetes* y a menor proporción de *Firmicutes* (gram-positivos), es decir, un aumento de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B). En concordancia con esto, se ha demostrado que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan mayor proporción F/B y esta es mayor a medida que la enfermedad y el control glicémico se deteriora. El aumento de la relación F/B es importante al considerar que el principal componente de las membranas celulares de las bacterias gram-negativas es el lipopolisacárido (LPS), conocido estimulador de la inflamación. Consecuentemente el aumento de LPS pueden actuar como ligando del receptor toll-like 4 (TLR4) y receptor toll-like 2 (TRL2), los cuales tienen la función de estimular la liberación de citoquinas inflamatorias endógenas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina 6 (IL-6) y otras citoquinas proinflamatorias relacionadas con la inducción de resistencia a la insulina y el desarrollo de la diabetes.⁽⁶⁶⁾

La endotoxemia producida por altos niveles de LPS en respuesta a niveles elevados de lípidos en la dieta, podría contribuir al avance de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedero que contribuye al sobrepeso y la obesidad por aumento de la captación energética a nivel intestinal, incremento de deposición de lípidos en el tejido adiposo y activación de la inflamación sistémica.^(67,68)

Las citocinas inflamatorias inducidas por LPS actúan de manera paracrina en el tejido adiposo perivascular agravando la inflamación endotelio vascular y la aterogénesis implicada en eventos cardíacos patológicos.

El LPS bacteriano es considerado un compuesto proaterosclerótico que tiene una relación directa con los estadios de ERC y con el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Además, ha quedado claro que los compuestos bioactivos derivados de la alteración de la microbiota intestinal pueden enviar señales a órganos distantes y contribuir al desarrollo de estados de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, los patrones moleculares asociados a patógenos (el peptidoglicano) que pueden detectarse en tejidos humanos y desencadenar respuestas inflamatorias locales y sistémicas.⁽⁶⁹⁾

Revisiones recientes han identificado que el peptidoglicano puede 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.

Esto hace pensar que la obesidad, con sus consecuencias metabólicas y enfermedades acompañantes, podría tener un importante componente microbiano intestinal, con probables implicaciones terapéuticas.

Los pacientes hipertensos exhiben una diversidad significativamente menor en sus comunidades microbianas y agrupaciones distintas entre individuos normotensos y pacientes hipertensos.⁽⁷⁰⁾

La evidencia emergente implica a la microbiota intestinal en la regulación de la presión arterial (PA), así mismo revelan las contribuciones de las disbiosis intestinal a la fisiopatología de la hipertensión y sus enfermedades relacionadas. Estos hallazgos apuntan a una relación causa-efecto entre la PA elevada y la microbiota intestinal alterada.^(71,72)

El camino para comprender mejor el papel del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad cardiovascular sigue siendo un verdadero reto. Además de la identificación de metabolitos procedentes de la microbiota que pueden conducir a progresión de la enfermedad, otros diversos metabolitos pueden brindar un beneficio cardiovascular, por ejemplo, la hipertensión arterial se ha asociado con la disminución de la síntesis y liberación de ácidos grasos de cadena corta por la microbiota intestinal. Las dietas ricas en fibra, que aumentan la producción de AGCC microbianos, redujeron la presión arterial.⁽⁷³⁾

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 arteroesclerosis.

La secuenciación del genoma y los análisis metagenómicos muestran que la presencia de la microbiota intestinal y sus vías metabólicas tiene efectos

potenciales sobre la aterosclerosis y han atraído la atención como diana terapéutica para el tratamiento de la ECA a través estrategias que modulan la ecología microbiana intestinal.

Las alteraciones de la comunidad microbiana intestinal y sus metabolitos intervienen en la progresión de la aterosclerosis, la causa más común de síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva crónica, enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia renal crónica y la arteropatía oclusiva periférica de miembros inferiores entre otras formas de presentación clínica de la ECA.

La disbiosis de la microbiota intestinal está involucrada en la síntesis de metabolitos proaterogénicos los cuales modulan los mecanismos implicados en la fisiopatología de la ECA.

En conclusión, las bases fisiopatológicas analizadas abren un campo de investigación que vincula estos conocimientos con intervenciones preventivas de la ECA, pero, sobre todo, ofrece la posibilidad de intentar revertirlas por medio de la manipulación de los componentes de la microbiota.

Referencias bibliográficas

1. 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
2. Bajinka O, Darboe A, Tan Y, Abdelhalim KA, Cham LB. Gut microbiota and the human gut physiological changes. Ann Microbiol. 2020[acceso: 14/02/2021];70(65). Disponible en: <https://annalsmicrobiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13213-020-01608-2#citeas>
3. 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://mgfy.org/actualizacion-en-microbioma-y-microbiota-para-el-medico-de-familia-i>
4. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. The FEBS Journal. 2020[acceso: 16/02/2021];287(Issue5):833-55. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.15217>
5. Xu H, Wang X, Feng W, Liu Q, Zhou S, Liu Q, *et al.* The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. Microbial Biotechnology. 2020[acceso: 05/04/2021];13(Issue3):637-56. Disponible en: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1751-7915.13524>
6. Rajendiran E, Ramadass B, Ramprasath V. Understanding connections and roles of gut microbiome in cardiovascular diseases. Canadian Journal of Microbiology. 2021[acceso: 03/04/2021];67(2). Disponible en: <https://cdnsiencepub.com/doi/full/10.1139/cjm-2020-0043>

7. Li H, Zhang X, Pan D, Liu Y, Yan X, Tang Y, *et al.* Dysbiosis characteristics of gut microbiota in cerebral infarction patients. *Translational Neuroscience*. 2020[acceso: 07/04/2021];11(Issue1). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tnsci-2020-0117/html>
8. Pietiainen M, Liljestrang JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *European Journal of Oral Sciences*. 2018[acceso: 15/04/2021];126(Suppl 14):26-36. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/327421405_Mediators_between_oral_dysbiosis_and_cardiovascular_diseases#read
9. Carrillo Salinas FJ, Anastasiou M, Ngwenyama N, Kaur K, Tai A, Smolgovsky SA, *et al.* Gut dysbiosis induced by cardiac pressure overload enhances adverse cardiac remodeling in a T cell-dependent manner. *Gut Microbes*. 2020[acceso: 08/04/2021];12(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588211/citedby/>
10. 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>
11. Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Sci Rep*. 2019[acceso: 05/04/2021];9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49452-y#citeas>
12. 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
13. Gómez Eguílaz M, Ramón Traperó JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes Proyecciones. *Rev Neurol*. 2019[acceso: 15/04/2021];68:111-17. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
14. 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
15. Tomoaki Ishigami LC, Kentaro Arakawa HD, Tamura K. Gut microbiota and atherosclerosis: role of B cell for atherosclerosis focusing on the gut-immune-B2 cell axis. *Journal of Molecular Medicine*. 2020[acceso: 05/03/2021];98:1235-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-020-01936-5>
16. Lotti Mesa RL Gutiérrez Gacel L. El eje microbiota-intestino-cerebro, futura diana terapéutica en enfermedades neurodegenerativas. *Rev Neurol*. 2019[acceso: 11/04/2021];69:43-44. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2019159>

17. 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>
18. Liu S, Zhao W, Liu X, Cheng L. Metagenomic analysis of the gut microbiome in atherosclerosis patients identify cross-cohort microbial signatures and potential therapeutic target. *The FASEB Journal*. 2020[acceso: 05/04/2021];34(Issue11):14166-81. Disponible en: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fj.202000622R>
19. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018[acceso: 03/03/2021];110(1):51-56. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009
20. Fontané L, Benaiges D, Godaya A, Llauro G, Pedro Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Invest Arterioscl*. 2018[acceso: 05/04/2021];30(6):271-76. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-influencia-microbiota-probioticos-obesidad-S0214916818300482>
21. Fan X, Jin Y, Chen G, Ma X, Zhang L. Gut microbiota dysbiosis drives the development of colorectal cancer. *Digestion*. 2020[acceso: 05/04/2021]:1-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/508328>
22. Elias Oliveira J, Leite JA, Pereira ÍS, Guimarães JB, Manso GMdC, Silva JS, *et al.* NLR and Intestinal Dysbiosis-Associated Inflammatory Illness: Drivers or Dampers? *Front. Immunol*. 2020[acceso: 05/04/2021];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01810/full>
23. Peinado Martínez M, Dager Vergara I, Quintero Molano K, Mogollón Pérez M, Puello Ospina A. Síndrome Metabólico en Adultos: Revisión Narrativa de la Literatura. *Archivos de Medicina*. 2021[acceso: 17/04/2021];17(24):1-5. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/siacutendrome-metaboacutelico-en-adultos-revisioacuten-narrativa-de-la-literatura.pdf>
24. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020[acceso: 15/03/2021];8(36). Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-020-00821-0>
25. Zhigang Ren, Yajuan Fan, Ang Li, Quanquan Shen, Jian Wu, Lingyan Ren, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease. *Advanced Science* 2020[acceso: 07/04/2021];7(Issue2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202001936>
26. Álvarez Calatayud G, Guarner F, Requena Teresa MA. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr. Hosp*. 2018[acceso: 18/03/2021];35(spe6):11-15.

Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004

27. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, *et al.* Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2020[acceso: 18/03/2021];12(4):110-22. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215967/>

28. 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

29. Abbasalizad Farhangi M, Vajdi M, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-associated metabolite trimethylamine N-Oxide and the risk of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr J.* 2020[acceso: 05/04/2021];19:76.

Disponible en: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-020-00592-2>

30. Papandreou Ch, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in relation to cardiometabolic health-cause or effect? *Nutrients.* 2020[acceso: 05/04/2021];12(5):1330. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284902/>

31. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide generated by the gut microbiota is associated with vascular inflammation: new insights into atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020[acceso: 25/03/2021]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7048942/>

32. Ahmad AF, Dwivedi G, O’Gara F, Caparros Martin J, Ward NC. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2019[acceso: 09/03/2021];317(5):923-38. Disponible en:

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00376.2019>

33. Sánchez Rodríguez E, Egea Zorrilla A, Plaza Díaz J, Aragón Vela J, Muñoz Quezada S, Tercedor Sánchez L, *et al.* The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular disease. *Nutrients.* 2020[acceso: 02/04/2021];12(3):605. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146472/>

34. Kirichenko TV, Markina YV, Sukhorukov VN, Khotina VA, Wu W, Orekhov AN. A novel insight at atherogenesis: the role of microbiome. *Front Cell Dev Biol.* 2020[acceso: 12/03/2021];8. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.586189/full>

35. Zhu Y, Shui X, Liang Z, Huang Z, Qi Y, He Y, *et al.* Gut microbiota metabolites as integral mediators in cardiovascular diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine.* 2020[acceso: 15/03/2021];46(Issue 3):936-48. Disponible en:

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4674>

36. Landfald B, Valeur J, Berstad A, Raa J. Microbial trimethylamine-N-oxide as a disease marker: something fishy? *Microb Ecol Health Dis.* 2017[acceso:

- 04/04/2021];28(1):1327309. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444358/>
37. Jia J, Dou P, Gao M, Kong X, Li C, Liu Z, *et al.* Assessment of causal direction between gut microbiota-dependent metabolites and cardiometabolic health: a bidirectional Mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2019[acceso: 03/03/2021];68(9):1747-55. Disponible en:
<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/9/1747.long>
38. Troseida M, Andersend GO, Broche K, Roksund Hov J. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020[acceso: 11/04/2021];52. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016372/>
39. Eshghjoo S, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Microbiota-mediated immune regulation in atherosclerosis. *Molecules*. 2021[acceso: 16/02/2021];26(179):2-11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/journal/molecules>
40. Li L, Zhong S, Cheng B, Qiu H, Hu Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and the Heart: A new target for the herbal medicine treatment of heart failure? Evidence-based complementary and alternative. *Medicine*. 2020[acceso: 15/03/2021]:1-9. Disponible en:
<https://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2020/9097821.pdf>
41. 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/es-pdf-S0300893217302737>
42. Szabo H, Hernyes A, Piroaska M, Ligeti B, Fussy P, Zoldi L, *et al.* Association between gut microbial diversity and carotid intima-media thickness. *Medicina (Kaunas)*. 2021[acceso: 04/04/2021];57(3):195. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7996485/>
43. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Renal Failure*. 2021[acceso: 16/03/2021];43(Issue 1). Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2020.1864404>
44. Jazani NH, Savoj J, Lustgarten M, Ling Lau W, Vaziri ND. Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease. *Diseases*. 2019[acceso: 05/04/2021];7(1):21. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473882/>
45. Wu IW, Gao SS, Chou HC, Yang HY, Chang LCh, Kuo YL, *et al.* Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease. *Theranostics*. 2020[acceso: 13/03/2021];10(12):5398-5411. Disponible en:
<https://www.thno.org/v10p5398.htm>
46. Cigarran Guldrisa S, González Parra E, Cases Amenós A. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017[acceso: 25/03/2021];37(1):1-

114. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-microbiota-intestinal-enfermedad-renal-cronica-articulo-S0211699516300728>
47. Almeida C, Barata P, Fernandes R. The influence of gut microbiota in cardiovascular diseases-a brief review. Porto Biomed J. 2021[acceso: 05/04/2021];6(1):e106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817281/>
48. Wilson Tang WH, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019[acceso: 08/03/2021];73(16):2089-2105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6518422/>
49. Guasch Ferre M, Hu FB, Ruiz Canela M, Bullo M, Yu E, Zheng Y, *et al.* Plasma metabolites from choline pathway and risk of cardiovascular disease in the Prevention with Mediterranean Diet (PREDIMED) Study. J Am Heart Assoc. 2017[acceso: 19/03/2021];6(11):e006524. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.006524>
50. Madan S, Mehra MR. Gut dysbiosis and heart failure: navigating the universe within. European Journal of Heart Failure. 2020[acceso: 08/03/2021];22(Issue4):629-37. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1792>
51. Maciezyrski 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.meducatium.com.ar/contenido/articulos/15500280036_1083/pdf/15500280036.pdf
52. Dai Y, Tian Q, Si J, Sun Z, Shali S, Xu L, *et al.* Circulating metabolites from the choline pathway and acute coronary syndromes in a chinese case-control study. Nutr Metab (Lond). 2020[acceso: 05/03/2021];17:39. Disponible en: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-020-00460-0>
53. Carrero González CM, Navarro Quiroz EA, Lastre Amell G, Oróstegui Santander MA, González Gloria E, Sucerquia A, *et al.* Dislipemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional. AVFT Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2020[acceso: 05/02/2021];39(1):126-31. Disponible en: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_1_2020/22_dislipidemia.pdf
54. Szőke H, Kovács Z, Bókkon I, Vagedes J, Erdőfi Szabó A, Hegyi G, *et al.* Gut dysbiosis and serotonin: intestinal 5-HT as a ubiquitous membrane permeability regulator in host tissues, organs, and the brain. Rev Neurosci. 2020[acceso: 05/04/2021];31(4):415-25. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2019-0095/html>
55. Yang F, Chena H, Gao Y, Anac N, Liac X, Pan X, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and hypertension: Mechanism and treatment. Biomedicine

- & Pharmacotherapy. 2020[acceso: 15/03/2021];130:1-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222030696X>
56. Sadler R, Cramer JV, Heindl S, Kostidis S, Betz D, Zuurbier KR, *et al.* Short-chain fatty acids improve poststroke recovery via immunological mechanisms. *Journal of Neuroscience*. 2020[acceso: 02/03/2021];40(5):1162-73. Disponible en: <https://www.jneurosci.org/content/40/5/1162>
57. Calderón Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, Valls RM, Pedret A, LLauradó E, *et al.* Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020[acceso: 02/03/2021];10(6436). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63475-w>
58. Vittorio Colombo A, Katie Sadler R, Llovera G, Singh V, Roth S, Heindl S, *et al.* Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition. *eLife* 2021[acceso: 13/03/2021];10:e59826. Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/59826>
59. de Velasco P, Ferreira A, Crovesy L, Marine T, Tavares do Carmo MD. Fatty Acids, gut microbiota, and the genesis of obesity. *Biochemistry and Health Benefits of Fatty Acids*. 2018[acceso: 12/04/2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/biochemistry-and-health-benefits-of-fatty-acids/fatty-acids-gut-microbiota-and-the-genesis-of-obesity>
60. Rüb AM, Tsakmaklis A, Gräfe SK, Simon MC, Vehreschild M, Wuethrich I. Biomarkers of human gut microbiota diversity and dysbiosis. *Biomarkers in Medicine*. 2021[acceso: 13/04/2021];15(2). Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2020-0353>
61. Chiang JY, Ferrell JM, Wu Y, Boehme S. Bile acid and cholesterol metabolism in atherosclerotic cardiovascular disease and therapy. *Cardiol Plus*. 2020;5(Issue4):159-70. Disponible en: <https://www.cardiologyplus.org/article.asp?issn=2470-7511;year=2020;volume=5;issue=4;spage=159;epage=170;aulast=Chiang>
62. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. 2020[acceso: 08/01/2021];123(10):1127-37. Disponible en: <https://eprints.whiterose.ac.uk/165574/>
63. González Gallegos N, González Torres YS, PadillaDurán LF. Microbiota intestinal, sobrepeso y obesidad, *Revista de Salud Pública y Nutrición*. 2017[acceso: 05/01/2021];16(3):23-28. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2017/spn173d.pdf>
64. Kim MH, Yun KE, Kim J, Park E, Chang Y, Ryu S, *et al.* Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals. *Sci Rep*. 2020[acceso: 13/01/2021];10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76474-8#citeas>
65. Haleem A, Anvari S, Nazli A, Sager M, Akhtar M. An analysis of gut dysbiosis in obesity, diabetes, and chronic gut conditions. *Ibnosina J Med Biomed Sci*. 2020[acceso: 09/01/2021];12(Issue 4):264-71. Disponible en:

- <https://www.ijmbs.org/article.asp?issn=1947-489X;year=2020;volume=12;issue=4;spage=264;epage=271;aulast=Haleem>
66. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. Rev Cubana Pediatr. 2020[acceso: 08/03/2021];92(1):e927. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
67. Moludi J, Maleki V, Jafari-Vayghyan H, Vaghef-Mehrabany E, Alizadeh M. Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020[acceso: 23/01/2021];47(6):927-39. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.13250>
68. Sánchez Tapia M, Miller AW, Granados Portillo O, Tovar AR, Torres N. The development of metabolic endotoxemia is dependent on the type of sweetener and the presence of saturated fat in the diet. Gut Microbes. 2020[acceso: 12/02/2021];12(Issue 1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2020.1801301>
69. Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, Ro S. Gut microbial dysbiosis in the pathogenesis of gastrointestinal dysmotility and metabolic disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2021[acceso: 12/02/2021];27(1):19-34. Disponible en: <http://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm20149>
70. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. Nutrients. 2021[acceso: 15/04/2021];13(1):144. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/144>
71. Silveira Nunes G, Durso DF, Alves de Oliveira LR, Cunha EHM, Maioli TU, Vieira AT, *et al.* Hypertension is associated with intestinal microbiota dysbiosis and inflammation in a Brazilian population. Front Pharmacol. 2020[acceso: 09/03/2021];11:258. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00258/full>
72. Li J, Yang X, Zhou X, Cai J. The role and mechanism of intestinal flora in blood pressure regulation and hypertension development. Antioxidants & Redox Signaling. 2021[acceso: 11/03/2021];34(10):811-30. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2020.8104#>
73. Katsi V, Didagelos M, Skevofilax S, Armenis I, Kartalis A, Vlachopoulos Ch, *et al.* GUT Microbiome-GUT Dysbiosis-Arterial Hypertension: New Horizons. Current Hypertension Reviews. 2018;14(2). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325745059_Gut_Microbiome_-_Gut_Dysbiosis_-_Arterial_Hypertension_New_Horizons

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.