

Alteraciones de la microbiota digestiva y su relación con las enfermedades cardiovasculares

Intestinal Dysbiosis and its Relationship with Cardiovascular Diseases

Vivian Rosario Mena Miranda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6853-5429>

¹Hospital Pediátrico Docente Centro Habana. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: vivianmena1060@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La disbiosis intestinal o alteración en la composición de la microbiota digestiva está relacionada con la aparición de enfermedades cardiovasculares congénitas y adquiridas que responden a un estado inflamatorio mantenido.

Objetivo: Actualizar el conocimiento sobre la relación entre la disbiosis intestinal y las enfermedades crónicas cardiovasculares no transmisibles, a partir de la revisión bibliográfica.

Métodos: Se realizó una revisión documental de la bibliografía nacional e internacional, publicada en los últimos cinco años en inglés y español, sobre la disbiosis intestinal y las enfermedades cardiovasculares. Se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos PubMed, SciELO, Lilacs, Cumed e Hinari, según los descriptores en ciencias de la salud.

Resultados: La disbiosis intestinal está muy relacionada con las afectaciones cardiovasculares provocadas por la activación de los metabolitos de la inflamación liberados por la estimulación del eje intestino-corazón.

Conclusiones: La prevención de las enfermedades cardiovasculares puede ser modulada a través de una nutrición saludable y segura.

Palabras clave: disbiosis; microbiota intestinal; microbioma; aterosclerosis; enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Intestinal dysbiosis or alteration in the composition of the digestive microbiota is related to the appearance of congenital and acquired cardiovascular diseases that respond to a maintained inflammatory state.

Objective: To update knowledge about the relationship between intestinal dysbiosis and chronic non-communicable cardiovascular diseases, based on the literature review.

Methods: A documentary review was carried out of the national and international bibliography, published in the last five years in English and Spanish, on intestinal dysbiosis and cardiovascular diseases. The Google Scholar search engine was used and free access articles were consulted in PubMed, SciELO, Lilacs, Cumed and Hinari databases, according to the health sciences descriptors.

Results: Intestinal dysbiosis is closely related to cardiovascular effects caused by the activation of inflammation metabolites released by stimulation of the intestine-heart axis.

Conclusions: The prevention of cardiovascular diseases can be modulated through healthy and safe nutrition.

Keywords: dysbiosis; gut microbiota; microbiome; atherosclerosis; cardiovascular disease.

Recibido: 22/11/2023

Aprobado: 01/08/2024

Introducción

El intestino humano alberga más de cien billones de células microbianas que regulan de manera compleja el desarrollo y la función normales de las barreras mucosas. En la última década se han descubierto variaciones inter- e intraindividuales en el perfil del microbioma intestinal asociadas con cambios en la salud y diversos estados de enfermedad.

La microbiota intestinal está influenciada por factores como la genética, el estilo de vida, la dieta y la antibioterapia. La alteración en la composición de la microbiota se conoce como disbiosis. Esta afecta a la homeostasis energética del ser humano y se relaciona con la producción de mediadores de la inflamación, la alteración metabólica y el daño vascular.

Por tanto, el camino para comprender la importancia del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad continúa siendo un verdadero reto.⁽¹⁾

Métodos

Se realizó una revisión documental de la bibliografía nacional e internacional, publicada en los últimos cinco años, relacionada con la disbiosis intestinal y las enfermedades cardiovasculares. Se utilizó el motor de búsqueda Google Académico. Se consultaron artículos de libre acceso, en español e inglés, en las bases de datos PubMed, SciELO, Lilacs, Cumed e Hinari.

Importancia de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal humana es un ecosistema muy dinámico y de alta complejidad, con funciones muy específicas:

- Nutrición y metabolismo: degrada los residuos dietéticos no digeribles como los carbohidratos, permite la absorción de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés), favorece la absorción de iones, e incrementa la producción de vitaminas y aminoácidos.
- Defensa: produce un efecto de barrera al segregar sustancias bactericidas que disminuyen el crecimiento de las bacterias oportunistas. Regula el sistema inmunológico adaptativo y mantiene la salud colónica.
- Función trófica: las bacterias intestinales controlan la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales de los intestinos, aumentan la densidad de los capilares en las vellosidades intestinales e influyen en la motilidad intestinal.^(1,2)

La microbiota intestinal se inicia desde la vida intrauterina. Se ha demostrado la presencia en la placenta de diversas bacterias de predominio intracelular, las cuales se caracterizan por compartir su taxonomía con las bacterias que formarán parte de la biota de la piel, la vagina, la cavidad oral y el tracto gastrointestinal.⁽³⁾

En el líquido amniótico y el meconio hay material genético bacteriano relacionado con las especies que componen el ecosistema de la microbiota intestinal. Su composición, diversidad y metabolismo se modifican en las distintas etapas de la vida.^(4,5)

El tipo de nacimiento, la alimentación y la atención neonatal influyen de manera decisiva en la composición del microbioma. Los niños que nacen por parto natural obtienen una flora parecida a la vaginal materna, rica en bifidobacterias y lactobacilos. En cambio, en aquellos que nacen por cesárea, las bacterias llegan al organismo a través de la piel de la madre.⁽⁶⁾

Existen diferencias entre la microbiota de los niños alimentados con leche materna exclusiva y los que reciben fórmulas lácteas. Los niños nacidos por cesárea que tienen lactancia materna exclusiva recuperan parcialmente la composición del microbioma intestinal. Esta logra parecerse a la de los nacidos por un parto vaginal y alimentados únicamente con leche materna, lo cual disminuye el riesgo de disbiosis intestinal.⁽³⁾

Las condiciones de higiene inadecuadas en el momento del nacimiento y la exposición temprana a antibióticos en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos también modifican la cantidad y la diversidad de las especies adquiridas, además de condicionar potencialmente un estado de disbiosis intestinal, precursor de la inflamación local y sistémica.^(7,8,9)

Al concluir el tratamiento antibiótico, la microbiota puede regresar a una composición similar a la original, pero el estado inicial no se recupera por completo. En ocasiones, las alteraciones microbianas inducidas por los antibióticos pueden permanecer durante meses e, incluso, años.^(7,8,9)

La diversidad de la microbiota intestinal se modifica rápidamente en los primeros cinco años de vida y, en menor medida, durante la adultez. Además, sufre una regresión importante después de los sesenta años, cuando su composición está representada en un 95 % por firmicutes y bacteroides, muy similar a la encontrada en los meses iniciales de vida.⁽⁸⁾

Las alteraciones en la composición del microbioma intestinal predisponen a la traslocación bacteriana, la cual desempeña un papel importante en la predisposición a las enfermedades crónicas no transmisibles, aunque existen diferencias entre la población pediátrica y la adulta.⁽¹⁰⁾

Relación entre las enfermedades cardiovasculares y el eje intestino-corazón

El eje intestino-corazón tiene una gran importancia en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares (fig.).⁽¹¹⁾

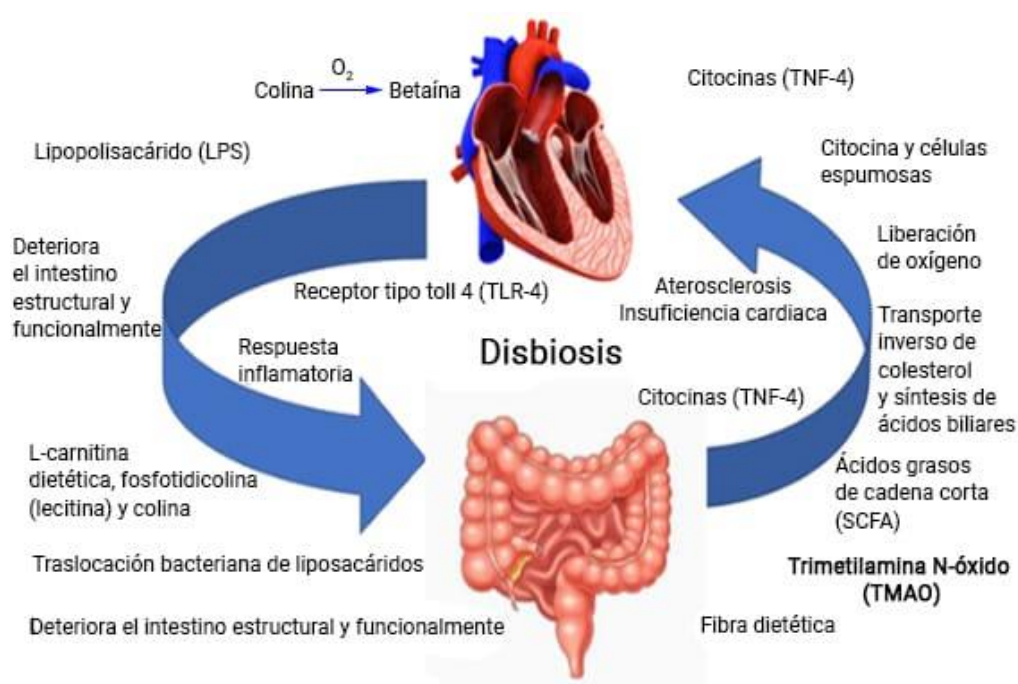


Fig. - Enfermedades cardiovasculares y su relación con la disbiosis intestinal.

El riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica también se incrementa por otros mecanismos diferentes, principalmente por el aumento de la grasa corporal y la obesidad, el incremento del estrés oxidativo, la producción de metabolitos tóxicos y la inflamación sistémica.^(12,13,14)

El descubrimiento de la producción del N-óxido de trimetilamina (TMAO) por el intestino, así como la aparición y progresión del riesgo cardiovascular, añade una nueva dimensión a esta compleja interrelación entre el microbioma intestinal y su huésped humano.⁽¹⁵⁾

La microbiota intestinal constituye un regulador importante que influye en la función cardiovascular a través de la producción de metabolitos intestinales como el TMAO. Su composición varía y se afecta por los componentes de la dieta, los cuales influyen en su síntesis.⁽¹⁶⁾

La trimetilamina es un precursor del TMAO. Sus precursores dietéticos son, por lo general, la colina, la L-carnitina y la betaína.^(16,17)

Las fuentes dietéticas de la colina son abundantes e incluyen huevos, pescado, cereales, leche, carne y sus derivados. Algunas verduras como la soja y las patatas también contienen una cantidad menor de colina.^(16,17)

La L-carnitina se encuentra predominantemente en la carne roja, mientras que la mayor parte de la betaína está en el pescado, la remolacha, los cereales y los frijoles.^(16,17)

El alto consumo de carne en el mundo desarrollado se relaciona con el riesgo de enfermedad cardiovascular, presumiblemente debido al alto contenido de grasas saturadas y colesterol que se encuentra en la carne.

Sin embargo, un metaanálisis reciente⁽¹⁸⁾ de estudios de cohortes prospectivos no mostró asociación entre la ingesta de grasas saturadas en la dieta y las enfermedades cardiovasculares, lo cual llevó a sugerir que otras exposiciones ambientales relacionadas con un mayor consumo de carne eran las responsables; además de la vía del metabolismo de la colina/fosfatidilcolina. Esto indica que la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares es multifactorial.^(18,19)

Otras afecciones cardiovasculares asociadas con la disbiosis intestinal son las siguientes:

- Aterosclerosis: el TMAO puede contribuir a la aparición de la aterosclerosis al interferir con el transporte de colesterol, la formación de células espumosas y la agregación plaquetaria, esta última con un papel potencial en los síndromes coronarios agudos. Aunque se han propuesto muchos mecanismos, está por demostrarse su fisiopatogenia.⁽²⁰⁾ La carga aterosclerótica congruente con los niveles plasmáticos elevados de TMAO en ayunas se han correlacionado positivamente con el grosor de la íntima-media carotídea, un marcador temprano de aterosclerosis, independientemente de otros marcadores de riesgo. Asimismo, los niveles de TMAO han sido relacionados tanto con el tamaño de la placa aterosclerótica como con los episodios cardiovasculares.⁽¹¹⁾
- Hipertensión arterial: el TMAO prolonga el efecto hipertensivo a través del sistema angiotensina-renina-aldosterona. También estimula la secreción de AVP (péptido atrial) al aumentar la reabsorción de agua a través del eje TMAO-AVP-AQP-2 (acuoporina-2), lo cual contribuye a la progresión de la hipertensión.⁽²¹⁾ Otro mecanismo de la hipertensión arterial está relacionado con la función de los SCFA sintetizados a partir del metabolismo de los microorganismos que conforman la microbiota intestinal. Se ha demostrado que los SCFA actúan a través del receptor olfatorio 78, que aumenta la presión arterial, y del receptor 41, acoplado a la proteína G que la reduce.^(11,22)

Estudios recientes⁽²¹⁾ han proporcionado evidencia adicional de que los SCFA están involucrados en otros procesos cardiovasculares como la lesión por isquemia-reperfusión, la reparación cardíaca después de un infarto de miocardio y la alteración de la distensibilidad arterial.

La insuficiencia cardíaca también se ha asociado con el aumento de algunas especies microbianas intestinales específicas tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus viridans*.^(15,23)

El TMAO derivado de la disbiosis del microbioma intestinal puede afectar el sistema inmunológico al activar los inflamomas TXNIP (proteína de interacción con tiorredoxina) y NLRP3 (criopirina), lo cual lleva a la expresión de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-18 (IL-18), que pueden estimular el desarrollo de placas en las arterias mediante la generación de macrófagos espumosos llenos de colesterol y que, finalmente, tienen como resultado una enfermedad arterial coronaria.⁽¹⁵⁾

Se necesita de una mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados y estudios más amplios para respaldar con evidencia científica que el TMAO constituye un biomarcador o mediador en la enfermedad cardiovascular. El vínculo entre el aumento de los niveles de TMAO y la progresión de la insuficiencia cardíaca aún no se comprende completamente y sigue siendo objeto de estudio.^(15,24)

La disbiosis intestinal en pacientes con enfermedad renal crónica favorece la generación y la acumulación de metabolitos derivados de los productos de la 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 propiciar la disminución de la función renal y el empeoramiento de las enfermedades cardiovasculares.⁽²⁵⁾

A partir del conocimiento obtenido en estas investigaciones, se han desarrollado nuevas herramientas terapéuticas tales como probióticos, prebióticos y simbióticos.

Aunque resulta evidente el avance alcanzado en el estudio de estos productos, no existe aún claridad acerca de las combinaciones ideales de microorganismos, la dosificación, la caracterización funcional y estructural de los productos secretados, ni los mecanismos comunes de acción para obtener un efecto benéfico.⁽²⁶⁾

Conclusiones

Modular la microbiota intestinal para mejorar la salud humana es hoy un objetivo de la investigación intensiva y extensiva que ensaya estrategias como la intervención dietética con distintos nutrientes, incluyendo prebióticos, probióticos y simbióticos, así como otras estrategias afines (posbióticos, paraprobióticos) o el trasplante de microbiota fecal (TMF).⁽¹⁰⁾

Las enfermedades cardiovasculares están muy relacionadas con la disbiosis intestinal. Es necesaria su prevención mediante una nutrición segura y un estilo de vida saludable.

Referencias bibliográficas

1. Álvarez M, Cortés MV, Quirós LM. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. Rev Méd Sinergia. 2021;6(2). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.643>
2. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. Trends Microbiol. 2018;26(7):563-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
3. Merino JA, Taracena S, Díaz EJ, Rodríguez FL. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. Acta Méd. 2021;19(1):92-100. DOI: <https://doi.org/10.35366/98577>
4. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. N Engl J Med. 2016;375(24):2369-79. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266>
5. Theis KR, Romero R, Motomura K, Galaz J, Winters AD, Pacora P, *et al.* Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. J Perinat Med. 2020;48(2):115-31. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0398>
6. Ortiz M, Harris PR. Importancia de la ruta de parto en la adquisición del microbioma en la temprana infancia. Rev Chil Pediatr. 2019;90(5):476-7. DOI: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1236>
7. Ramírez MLP, López GT, Varela MA. Antibióticos y disbiosis. Enf Inf Microbiol. 2021 [acceso 14/11/2023];41(3):118-22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2021/ei213f.pdf>
8. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. Revista Cubana de Pediatría. 2018 [acceso 11/12/2023];90(1):94-110. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n1/ped10118.pdf>

9. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1). DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
10. Álvarez J, Fernández JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz M, *et al.* Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hematol*. 2021;44(7):519-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
11. Kitai T, Wilson Tang WH. Impacto de la microbiota intestinal en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(10):799-800. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.04.003>
12. Li H, Zhang X, Pan D, Liu Y, Yan X, Tang Y, *et al.* Dysbiosis characteristics of gut microbiota in cerebral infarction patients. *Transl Neurosci*. 2020;11(1):124-33. DOI: <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0117>
13. Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *Eur J Oral Sci*. 2018;126(1):26-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/eos.12423>
14. 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;12(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1823801>
15. García-Ríos A, Camargo A, Perez-Jimenez F, Perez-Martinez P. Microbiota intestinal: ¿un nuevo protagonista en el riesgo de enfermedad cardiovascular? *Clin Investig Arterioscler*. 2019;(31)4:178-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.11.003>
16. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, *et al.* The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. DOI: <https://doi.org/.3389/fendo.2023.1085041>
17. Krüger-Genge A, Jung F, Hufert F, Jung EM, Küpper JH, Storsberg J. Effects of gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) on platelets and endothelial cells. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(2):309-16. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-209206>
18. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):535-46. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27725>
19. Eshghjoo S, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Microbiota-mediated immune regulation in atherosclerosis. *Molecules*. 2021;26(1). DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010179>

20. Shanks J, Ramchandra R. Angiotensin II and the cardiac parasympathetic nervous system in hypertension. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222212305>
21. Férez SM, Márquez MF, Peña MA, Ocaranza R, Peña E, Eid G. Daño miocárdico por reperfusión. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(1):9-21. DOI: <https://doi.org/10.1157/13067415>
22. Agudelo GM, Giraldo NA, Barrera CJ, Valdés BE. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspectivas en Nutrición Humana.* 2017;18(2):205-22. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.penh.v18n2a06>
23. Maciezyrnski LE. N-óxido de trimetilamina y su relación con la enfermedad coronaria. *Rev CONAREC.* 2018 [acceso 03/04/2021];34(143):28-36. Disponible en: https://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/15500280036_1083/pdf/15500280036.pdf
24. 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;17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00460-0>
25. 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. *Ren Fail.* 2021;43(1):102-12. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1864404>
26. Gómez-López A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomédica.* 2019 [acceso 14/11/2023];39(4):617-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860173>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.