

MICROBIOTA INTESTINAL PROTAGONISTA EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

DR. RAUL ENRIQUE SAUCEDO MARTÍNEZ

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA-ENDOSCOPIA DIGESTIVA

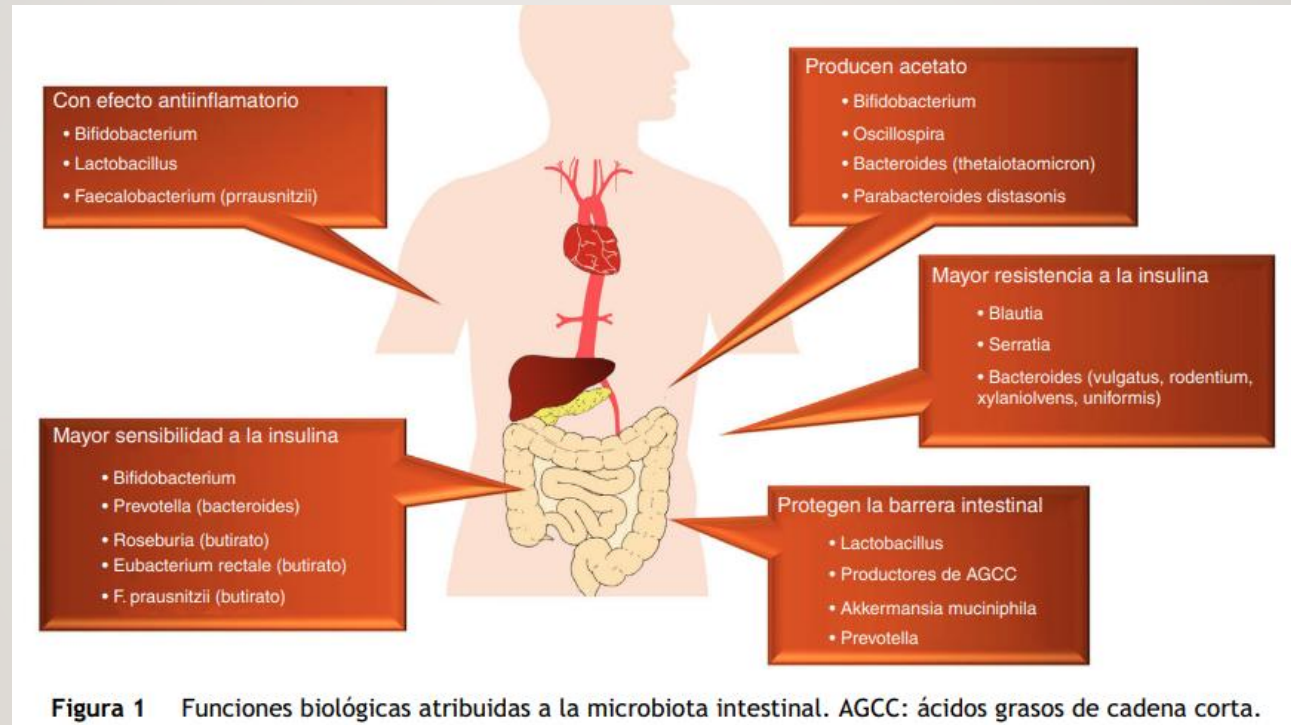
-
- El término “microbiota” se refiere al ecosistema de microorganismos que coloniza el tracto gastrointestinal. Sus funciones principales son la nutrición, metabolismo, defensa y función trófica. Está influenciada por factores tanto internos como externos.
 - La disbiosis es la alteración de la microbiota intestinal y su relación con el huésped se ha asociado recientemente con la enfermedad cardiovascular.
 - Se ha confirmado que la microbiota aumenta el riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos, principalmente por aumento en la grasa corporal, aumento del estrés oxidativo, producción de metabólicos tóxicos e inflamación sistémica.

- 1 Susan V. Lynch, Ph.D. “The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease”. The New England Journal of Medicine, December 15, 2016.

- 2 Teresa Alarcón Cavero, Giuseppe D’Auria, Susana Delgado Palacio, “Microbiota Humana”, Elsevier, 2018.

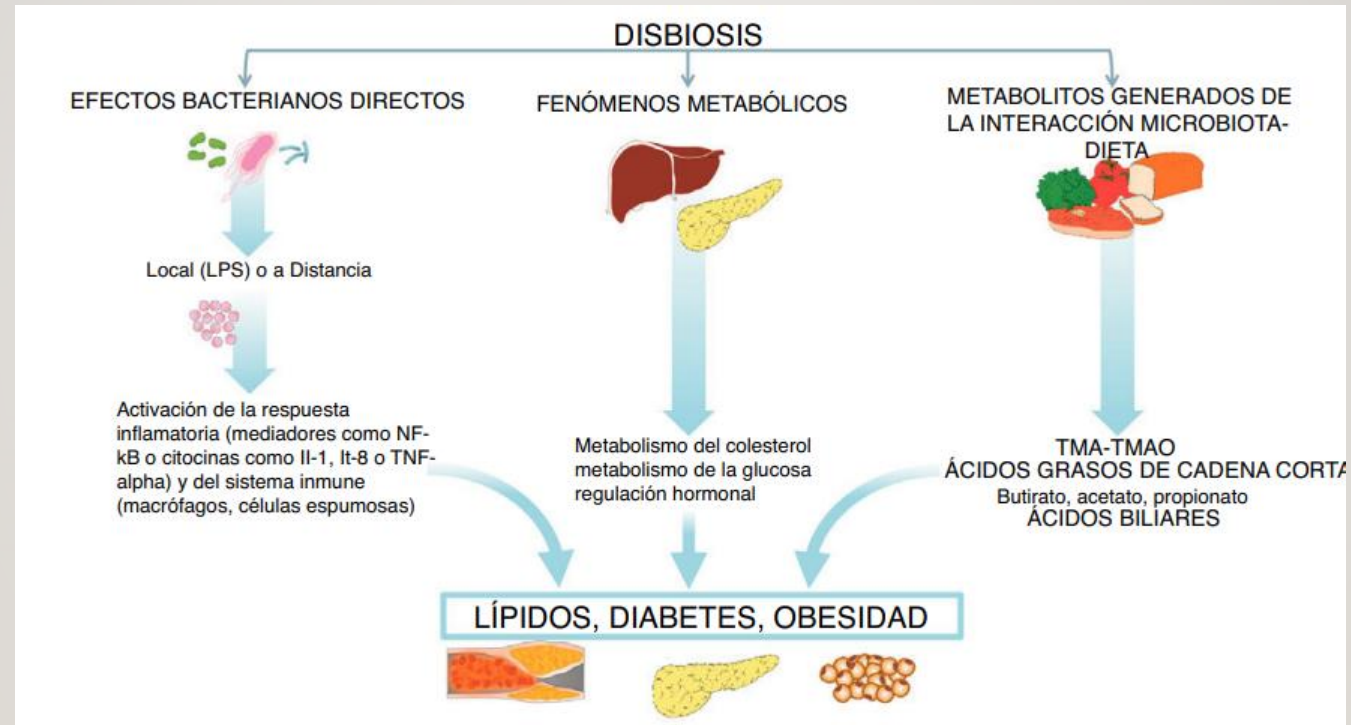
-
- Tradicionalmente el tracto gastrointestinal humano se ha considerado como un órgano pasivo que recibe componentes de la dieta, donde son absorbidos o metabolizados.
 - Sin embargo, hoy sabemos que nuestro intestino es el hogar de billones de microorganismos, denominados de forma colectiva Microbiota Intestinal, que desempeñan un papel clave como órgano endocrino, metabólico e inmunológico, generando múltiples señalizaciones que actúan localmente sobre múltiples sistemas orgánicos, por su interacción con los componentes de la dieta.

PRINCIPALES EFECTOS DE LA MICROBIOTA



-
- En esta interacción MI-órganos sistémicos pueden activarse mecanismos que pueden influir en la expresión de los principales factores de riesgo, como la diabetes, la hipertensión, la obesidad y las dislipidemias, así como influir directamente en diferentes mecanismos biológicos que participan en la arteriosclerosis.

MECANISMOS BIOLÓGICOS POR LA QUE LA MI CONTRIBUYE A LA ATEROSCLEROSIS



MECANISMOS BIOLÓGICOS POR LOS QUE LA MICROBIOTA INFLUYE EN EL DESARROLLO DE ARTERIOSCLEROSIS

- Ciertos productos derivados de la interacción de la dieta con la biota intestinal pueden alterar la respuesta inflamatoria e inmune que influye en el proceso aterosclerótico, lo que lleva a la producción de factores circulantes proaterogénicos que pueden influir en el riesgo cardiovascular. Así, es conocido que la microbiota produce **trimetilamina**, utilizando la fosfatidilcolina procedente de la carne roja, el marisco y los huevos, o bien la **L-carnitina**, abundante también en la carne roja pero que además se encuentra en bebidas energéticas o en ciertos nutracéuticos.
- Esta trimetilamina es oxidada en el hígado, por enzimas flavinmonooxigenasas, produciéndose de esta reacción **Trimetilamina N-óxido (TMAO)**, la cual actúa como producto aterogénico. Esta evidencia, que pone como eje central el papel de la microbiota, fue confirmada a través de un estudio que midió los niveles de TMAO tras el consumo de fosfatidilcolina marcada, con y sin antibióticos, evidenciándose que los antibióticos suprimían el incremento del TMAO plasmático .



-
- En este sentido, Wang et al. también demostraron que el metabolismo microbiano de la fosfatidilcolina promueve el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). En este estudio, los autores identificaron la TMAO como posible factor de riesgo modificable para las ECV . Posteriormente, un estudio clínico con más de 4.000 participantes confirmó que los niveles séricos de TMAO predecían la incidencia de riesgo cardiovascular de manera dependiente de la dosis
 - Estudios muy recientes han confirmado que la microbiota influye en los niveles plasmáticos de TMAO y, al mismo tiempo, evidencian que este hecho implica la activación plaquetaria.

-
- Otro posible mecanismo está mediado por los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el **acético**, el **butírico**, el **propiónico** y el **valérico**, que son metabolitos derivados de la microbiota intestinal con propiedades hormonales y que proceden de la fermentación de la fibra a través de un subconjunto de bacterias con actividad sacarolítica.
 - Estos AGCC influyen de manera directa sobre el riesgo de desarrollar ECV, ya que modulan la acción de la insulina, la respuesta inmune y el metabolismo energético

-
- Específicamente, los AGCC procedentes de la fermentación bacteriana estimulan la liberación de péptido similar al glucagón tipo I por parte de las células L del intestino, lo que conlleva un aumento de la secreción de insulina pancreática, una supresión del glucagón y un aumento de la sensibilidad a la misma.
 - Al mismo tiempo, se ha demostrado que los AGCC estimulan la secreción de péptido YY, una hormona implicada en la regulación del apetito, concretamente reduciéndolo, y que, al mismo tiempo, inhibe la motilidad del intestino y disminuye la obtención de energía procedente de la dieta.

-
- Por otro lado, la microbiota intestinal puede ejercer un papel modulador del metabolismo lipídico, influyendo en el desarrollo de aterosclerosis, a través del metabolismo de los ácidos biliares . Los ácidos biliares primarios, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y resultan esenciales para la absorción de este y de las vitaminas liposolubles.
 - En resumen, la microbiota intestinal interviene y modula el metabolismo de los ácidos biliares, elementos clave en la homeostasis lipídica.

-
- Otro potencial mecanismo aterogénico de la microbiota es a través del papel que juega en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, que evita la absorción de componentes bacterianos proinflamatorios como componentes de la pared celular bacteriana, principalmente los lipopolisacáridos (LPS). Estos LPS son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR), por lo que tienen potencial de activar la vía inflamatoria vez de NF- κ B, que ha demostrado que produce citocinas inflamatorias como IL-1, IL-8 o TNF-27 .

-
- La microbiota intestinal puede influir sobre el sistema endocrino del huésped alterando el metabolismo funcional de hormonas importantes como la leptina, la grelina y el cortisol. Ello apunta a que existe un diálogo entre nuestro sistema intestinal y nuestro cerebro en cuanto a la producción hormonal, donde la microbiota juega un papel clave en la regulación de dicho eje.

DISBIOSIS EN DIABETES

Disbiosis	Mecanismos
Bifidobacterias <i>Bacteroides dorei</i>	Resistencia a la insulina Marcadores proinflamatorios
Firmicutes respecto a Bacteroidetes	LPS
Lactobacilos en niños <i>Akkermansia muciniphila</i>	Permeabilidad intestinal Butirato

DISBIOSIS EN LA OBESIDAD

- En estudios animales, el fenotipo de obesidad se acompaña de una disminución de la diversidad bacteriana, un aumento del Firmicutes/Bacteroidetes.
- En humanos, los resultados son más inconsistentes, pero se han observado cambios en la abundancia de géneros como Bacteroides, Lactobacillus y Bifidobacterium.
- La microbiota influye en la obesidad a través de mecanismos como la inflamación de bajo grado, la endotoxemia crónica por lipopolisacáridos, la regulación de la permeabilidad intestinal y la modulación de hormonas como la leptina, grelina y cortisol. Además, la producción de ácidos grasos de cadena corta por la microbiota puede influir en la sensibilidad a la insulina y la acumulación de grasa.

Influencia de la microbiota sobre la hipertensión

1

Evidencia en animales

En animales de experimentación con hipertensión, se ha demostrado un aumento del cociente Firmicutes/Bacteroidetes y una disminución de la riqueza y diversidad bacteriana.

2

Efecto de los probióticos

Un metaanálisis reciente ha relacionado el consumo de probióticos con una reducción de la hipertensión, aunque el efecto obtenido fue modesto y más relevante cuando los pacientes partían de una presión arterial elevada.

3

Posibles mecanismos

Se postula que el aumento de la actividad simpática en el intestino se asocia a una disbiosis, lo que conllevaría un aumento de la permeabilidad de la pared y la puesta en marcha de mecanismos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de hipertensión.



Influencia de la microbiota sobre el metabolismo lipídico



Metabolismo del colesterol

La microbiota influye en el metabolismo del colesterol a través de la señalización de los receptores Toll-like (TLR) y los receptores nucleares hepáticos X, que regulan el transporte reverso de colesterol y la expresión de transportadores como ABCA1 y ABCG1.



Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota, como el ácido acético, butírico y propiónico, pueden influir en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico.



Metabolismo de ácidos biliares

La microbiota modula el metabolismo de los ácidos biliares, claves en la homeostasis lipídica, al desconjugar los ácidos biliares primarios y transformarlos en secundarios.



Trimetilamina N-óxido (TMAO)

La microbiota produce trimetilamina, que es oxidada en el hígado a TMAO, un producto aterogénico que modifica el metabolismo lipídico a través de cambios en el transporte reverso de colesterol y el metabolismo de esteroides.

CONCLUSION

- Al investigar sobre la relación de la microbiota y la enfermedad cardiovascular, se encontró que no es 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.
- Además, la microbiota es mayormente influenciada por factores modificables externos; como la **DIETA**.

-
- El mayor potencial aterogénico de las bacterias intestinales proviene de la ingesta de proteína animal, grasa y bajo consumo de fibra; por lo que se propone el beneficio de la dieta mediterránea, alta en fibra y vegetales para minimizar la producción de metabolitos tóxicos y disminuir la inflamación sistémica.

-
- También la genética juega un papel fundamental, por eso el término medicina personalizada es de suma relevancia ya que el impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular se puede estudiar la simbiosis intestinal de cada paciente, así como su perfil metabólico y proponer la terapia adecuada según sus necesidades, lo que dejaría menor índice de riesgo de tratamiento fallido o efectos adversos.