

Editorial

Impacto de la microbiota intestinal en la enfermedad cardiovascular



The Role and Impact of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease

Takeshi Kitai^a y W.H. Wilson Tang^{a,b,c,*}^a Department of Cardiovascular Medicine, Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos^b Department of Cellular and Molecular Medicine, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos^c Center for Clinical Genomics, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 23 de junio de 2017

El intestino humano alberga más de 100 billones de células microbianas, que regulan de manera compleja el desarrollo y la función normales de las barreras mucosas. Durante la última década se han descubierto versatilidad y sustanciales variaciones interindividuales e intraindividuales en el perfil del microbioma intestinal y cambios en la salud y diversos estados de enfermedad. Aunque está claro que la composición de la microbiota puede estar alterada de modo significativo en los pacientes con enfermedades cardiometabólicas (también llamada «disbiosis»), gran parte de los datos de momento reflejan únicamente asociación. Por lo tanto, el camino para comprender mejor el papel del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad sigue siendo un verdadero reto. En estudios recientes se ha identificado que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC). Dado que la función principal de los riñones consiste en eliminar los metabolitos y los compuestos tóxicos para mantener la homeostasis corporal, el deterioro de la función renal puede conducir a un aumento de los compuestos no deseados. Estos compuestos orgánicos con actividad biológica se denominan a menudo «toxinas urémicas», como los productos terminales de glucación avanzada y los metabolitos derivados del triptófano (p. ej., sulfato de p-cresilo y sulfato de indoxilo)¹. De hecho, los perfiles alterados de la composición de la microbiota se han asociado con un aumento de la producción de sulfato de indoxilo y sulfato de p-cresilo, lo cual se relaciona directamente con la disfunción endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo, y un aumento de la incidencia de ECV y mortalidad². Estos datos respaldan la hipótesis de un eje enterorrenal que contribuya a la progresión de la ECV y la ERC.

La microbiota intestinal interacciona con el huésped a través de la superficie de la mucosa del intestino. Una microbiota intestinal bien equilibrada mantiene la función de barrera epitelial intestinal a través de varios mecanismos, entre los que se encuentra el restablecimiento de la estructura de estrecha unión de las proteínas, la regulación positiva de genes de mucina y la competencia con las bacterias patógenas por la unión a las células epiteliales³. 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 una alteración de la estructura de la barrera mucosa epitelial y un aumento de la permeabilidad⁴. Además del deterioro hemodinámico, la disbiosis intestinal se asocia a la producción de toxinas y la facilitación de una barrera intestinal con fugas⁵. La alteración de la función de la barrera intestinal permite la translocación de las endotoxinas, los componentes microbianos y los metabolitos microbianos y su paso a la circulación sistémica, lo cual puede inducir respuestas inmunitarias y llevar a inflamación sistémica. Las concentraciones de liposacáridos bacterianos circulantes aumentan en relación con los estadios de ERC y se han asociado con mayor riesgo de mortalidad. Además, se detecta también ADN bacteriano en la sangre de los pacientes con ECV y ERC^{6,7}. Los marcadores inflamatorios en plasma, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la interleucina 6, mostraron concentraciones más altas en los pacientes con presencia de ADN bacteriano en la sangre que en los que no tenían ese ADN⁸. En un estudio reciente se ha observado un aumento de la cantidad de bacterias y hongos intestinales fecales asociado con el incremento de la permeabilidad intestinal en los pacientes con insuficiencia cardíaca⁹.

El descubrimiento de la producción de trimetilamina *N*-óxido (TMAO) y la aparición y progresión del riesgo cardiovascular añade una nueva dimensión a esta compleja interrelación entre el microbioma intestinal y su huésped humano, de tal manera que el consumo alimentario (una forma de exposición ambiental) interacciona con la microbiota intestinal y genera metabolitos que pueden actuar como promotores de enfermedades cardio-renales. De hecho, se han observado de manera uniforme altas concentraciones de TMAO circulantes en los pacientes con ERC, así como en los que tienen una carga aterosclerótica alta, y ello se ha asociado con la aparición y la progresión de la ERC^{10,11}. Tanto nosotros como otros autores hemos observado que el aumento de la generación de TMAO inducida por la dieta en modelos animales se ha asociado con fibrosis miocárdica y tubulointersticial renal¹¹. Los taxones microbianos pertenecientes a las familias *Clostridiaceae* y *Peptostreptococcaceae* muestran una asociación positiva con la concentración sanguínea de TMAO en el ser humano¹². Dada la elevada producción de trietilamina (TMA) y TMAO por la microbiota intestinal que induce la colina¹³, un consumo diario de precursores de la TMAO reducido es un posible enfoque para

* Autor para correspondencia: Department of Cardiovascular Medicine, Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Desk J3-4, Cleveland, Ohio 44195, Estados Unidos.

Correo electrónico: tangw@ccf.org (W.H.W. Tang).

reducir la ECV. Recientemente hemos descrito que el 3,3-dimetil-1-butanol (DMB), un análogo estructural de la colina e inhibidor de la formación de TMA a través de la inhibición de las TMA-lasas microbianas, inhibe la formación de células espumosas macrofágicas endógenas potenciadas por la dieta con colina, así como la formación de lesiones ateroscleróticas sin que se alteren las concentraciones circulantes de colesterol¹⁴. Se ha detectado la presencia de DMB en algunos vinagres balsámicos, vinos tintos y aceites de oliva, y es posible que esto explique en parte los beneficios cardiovasculares que aporta la dieta mediterránea.

Además de la identificación de metabolitos procedentes de la microbiota microbiana que pueden conducir a progresión de la enfermedad, otros diversos metabolitos pueden brindar un beneficio cardiovascular. Por ejemplo, también despierta mucho interés la posible conexión entre la regulación de la presión arterial y los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) microbianos. La hipertensión se ha asociado con cambios en la microbiota y los SCFA¹⁵. En este sentido, se demostró que los SCFA actúan a través del receptor olfatorio 78 (Olf78), que aumenta la presión arterial, y del receptor 41 acoplado a proteína G, que la reduce¹⁶. Las dietas ricas en fibra, que aumentan la producción de SCFA microbianos, redujeron la presión arterial¹⁷. Las personas con menores concentraciones de SCFA microbianos tenían la presión arterial más alta¹⁸. Además, los SCFA redujeron también la lesión renal aguda y la lesión de la mucosa intestinal en un modelo de isquemia en el ratón^{19,20}. Serán necesarios nuevos estudios para analizar si los cambios de la microbiota productora de SCFA se traducen realmente en cambios de las concentraciones plasmáticas de SCFA y de qué manera.

Dado que la microbiota intestinal desempeña un papel en la inflamación sistémica, el síndrome metabólico, la disfunción vascular y la aterosclerosis, la modulación de dicha microbiota y sus metabolitos es una posible estrategia terapéutica. Los prebióticos son sustancias no digeribles que modifican de manera selectiva el crecimiento o la actividad de determinadas especies de la microbiota intestinal. Así, se observó una reducción del sulfato de p-cresilo y del sulfato de indoxilo en pacientes en hemodiálisis a los que se administró inulina²¹. Por otro lado, los probióticos, que son microorganismos presentes en los alimentos y los suplementos alimentarios, pueden aportar beneficios para la salud del huésped mediante una reducción de las toxinas urémicas en el intestino a través de varios mecanismos, entre los que se encuentra la potenciación de la función de barrera epitelial, la producción y secreción de mucina, la inhibición de la adhesión de bacterias patógenas, la regulación de la homeostasis epitelial y el aumento de la supervivencia celular²². La administración de una formulación bacteriana probiótica a pacientes con ERC se asoció con una disminución significativa de la concentración de nitrógeno de urea en sangre y una mejora significativa de la calidad de vida y de los valores séricos de creatinina y ácido úrico²³. Apuntar a la producción saludable de especies moleculares reactivas de oxígeno en el intestino mediante probióticos es beneficioso para la prevención de la progresión de la ERC²³. Al mismo tiempo, la eliminación directa de toxinas de origen intestinal se ha utilizado para el tratamiento de los pacientes con ERC⁴. Sin embargo, todavía falta obtener evidencia concreta sobre los efectos beneficiosos de la manipulación de la disbiosis intestinal o de las intervenciones dirigidas a la microbiota del intestino de pacientes con síndrome cardiovascular o cardiorrenal.

En resumen, hay múltiples factores que relacionan el intestino con la fisiopatología cardiorrenal. Concretamente, se ha prestado mucha atención al potencial metabólico de la microbiota intestinal como posible factor contribuyente a la aparición de ECV y ERC. La microbiota intestinal y el síndrome cardiorrenal pueden potenciarse entre sí y dar lugar a un círculo vicioso. Un mejor conocimiento de estas interacciones enterocardiorenales podría aportar métodos diagnósticos y terapéuticos novedosos, a la vez

que mejorar la asistencia clínica a largo plazo de estos pacientes. Este nuevo y atractivo campo de la interacción enterocardiorenal requiere más investigación, por lo que está justificado realizar estudios de intervención a largo plazo para esclarecer los posibles beneficios de estas estrategias consistentes en la modulación de la microbiota intestinal.

FINANCIACIÓN

W. Tang cuenta con el apoyo de subvenciones de los *National Institutes of Health* (NIH) y la *Office of Dietary Supplements* (P20HL113452, R01DK106000, R01HL126827) en relación con el contenido de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1258–1270.
- Yu M, Kim YJ, Kang DH. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:30–39.
- Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol*. 2012;36:438–443.
- Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:657–670.
- Winslow MM, Gallo EM, Neilson JR, Crabtree GR. The calcineurin phosphatase complex modulates immunogenic B cell responses. *Immunity*. 2006;24:141–152.
- Dinakaran V, Rathinavel A, Pushpanathan M, Sivakumar R, Gunasekaran P, Rajendran J. Elevated levels of circulating DNA in cardiovascular disease patients: metagenomic profiling of microbiome in the circulation. *PLoS One*. 2014;9:e105221.
- Shi K, Wang F, Jiang H, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59:2109–2117.
- Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17:733–738.
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:220–227.
- Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1908–1914.
- Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116:448–455.
- Backhed F. Meat-metabolizing bacteria in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:533–534.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576–585.
- Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell*. 2015;163:1585–1595.
- Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2016;67:469–474.
- Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. 2014;5:202–207.
- Weisz OA, Gibson GA, Leung SM, Roder J, Jeromin A. Overexpression of frequenin, a modulator of phosphatidylinositol 4-kinase, inhibits biosynthetic delivery of an apical protein in polarized madin-darby canine kidney cells. *J Biol Chem*. 2000;275:24341–24347.
- Holmes E, Loo RL, Stampler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature*. 2008;453:396–400.
- Aguilar-Nascimento JE, Salomao AB, Nochi Jr RJ, Nascimento M, Neves Jde S. Intraluminal injection of short chain fatty acids diminishes intestinal mucosa injury in experimental ischemia-reperfusion. *Acta Cir Bras*. 2006;21:21–25.
- Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, et al. Gut Bacteria Products Prevent AKI. Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1877–1888.
- Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:219–224.
- Neish AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota. *Free Radic Res*. 2013;47:950–957.
- Vitetta L, Linnane AW, Gobe GC. From the gastrointestinal tract (GIT) to the kidneys: live bacterial cultures (probiotics) mediating reductions of uremic toxin levels via free radical signaling. *Toxins (Basel)*. 2013;5:2042–2057.