

INFLUENCIA DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

Influence of the intestinal microbiome on cardiovascular health

 Vargas Lucio Brayan José ^{(1) *}
brayan.vargasj@gmail.com

 Almache Palacios Alex Vinicio ⁽³⁾
almachealex5@gmail.com

 Vallejo Espinoza Jordy Steven ^{(2) *}
jordeins99@gmail.com

 Vargas Lucio Erick Eduardo ⁽⁴⁾
erickeduvargas25@gmail.com

⁽¹⁾ Médico General, Centro de Salud San Miguel, San Miguel de Bolívar, Ecuador

⁽²⁾ Médico General, Centro de Salud Penipe, Penipe, Ecuador.

⁽³⁾ Médico General, Centro de Salud Shell, Shell, Ecuador.

⁽⁴⁾ Médico General, Hospital General Ambato, Ambato, Ecuador.

Autor de correspondencia:

Correo electrónico: vargas.brayanj@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La disbiosis intestinal participa en vías metabólicas y hormonales, relacionadas con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, las cuales se consideran de las principales causas de muerte a nivel mundial. **Objetivo:** Evidenciar la relación entre el microbioma intestinal y la salud cardiovascular. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica narrativa teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares lideran las causas de muertes a nivel mundial, se realizó una búsqueda utilizando bases de datos como Uptodate, PubMed, Scielo, Springer, Nature, Elsevier, ScienceDirect y como buscador base Google Académico, el cual derivó a revistas médicas y repositorios universitarios. **Resultados:** Se encontraron 65 revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados en inglés y español con autores nacionales e internacionales con fecha entre 2019 y 2024, en los idiomas español e inglés. **Discusión:** El microbioma intestinal modula factores clave en la salud cardiovascular, la disbiosis de la flora intestinal resulta en un desbalance de la homeostasis inmune del individuo e inflamación sistémica, esto sugiere que la regulación del microbioma podría ser una estrategia viable para prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares. **Conclusión:** La disbiosis intestinal provoca por varios mecanismos un daño en la función cardiovascular, aumentando potencialmente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y en consecuencia mayor carga sanitaria, económica y personal.

Palabras claves: *microbioma, disbiosis, enfermedades cardiovasculares.*

ABSTRACT

Introduction: Intestinal dysbiosis participates in metabolic and hormonal pathways, related to increased risk of cardiovascular diseases, which are considered the main causes of death worldwide. **Objective:** To demonstrate the relationship between the intestinal microbiome and cardiovascular health. **Methodology:** A narrative bibliographic review was conducted with the understanding that cardiovascular diseases are the leading cause of death globally. Databases such as Uptodate, PubMed, Scielo, Springer, Nature, Elsevier, ScienceDirect, and Google Scholar were utilized as search engines, providing access to medical journals and university repositories. **Results:** 65 systematic bibliographic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials were found in English and Spanish with national and international authors dated between 2019 and 2024, in Spanish and English languages. **Discussion:** The gut microbiome modulates key factors in cardiovascular health, dysbiosis of the gut flora results in an imbalance of the individual's immune homeostasis and systemic inflammation, this suggests that regulation of the microbiome could be a viable strategy to prevent and treat cardiovascular diseases. **Conclusion:** Intestinal dysbiosis causes damage to cardiovascular function through several mechanisms, potentially increasing the risk of cardiovascular diseases and consequently greater health, economic and personal burden.

Keywords: *microbiome, dysbiosis, cardiovascular diseases.*

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, aproximadamente 17.9 millones de personas en el mundo han fallecido por patologías cardiovasculares, llevando la delantera el infarto agudo al miocardio, esto es alrededor del 32% del total de muertes a nivel global. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para el 2019 describe 40.8 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), 36.4 millones de años de vida perdidos por muerte prematura (YLLs), (89% del total de AVAD por ECV) y 4.5 millones de años vividos con discapacidad (AVD) (1). En Ecuador esta situación no es diferente, en el 2022 según datos del INEC, las enfermedades isquémicas del corazón fueron responsables del 15% de las defunciones registradas, consolidándose como la principal causa de muerte en el país. En el contexto de un total de 89 946 defunciones en dicho año, las enfermedades cardiovasculares, representan una carga importante para el sistema de salud del Ecuador, este predominio destaca la necesidad de profundizar en su estudio, con el objetivo de desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas (2).

El estudio de la microbiota intestinal ha tomado relevancia actualmente, de acuerdo a un metaanálisis realizado por Lingie et al (2023) se relaciona la disbiosis intestinal con la aparición de enfermedades cardiovasculares. La microbiota se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, virus) que residen dentro de un área determinada, organismo o entorno fisiológico. El microbioma no solo engloba la microbiota sino también su material genético y su interacción con el hospedero. Estos grupos de microorganismos condicionan una simbiosis o relación e interacción a largo plazo con el huésped de beneficio mutuo. Cuando determinados factores son alterados se produce una desproporción en la composición bacteriana, cambios en la actividad metabólica bacteriana o cambios en la distribución de las bacterias que se entiende como disbiosis (3–6).

De los factores de riesgo implicados en la morbimortalidad cardiovascular, aproximadamente el 90% son modificables, como la hipercolesterolemia a predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL), diabetes, hipertensión arterial (HTA), obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Los probióticos como factor protector juegan un rol fundamental en la homeostasis del microbioma, dado a que evita la colonización de patógenos y reduce niveles de

colesterol, estimula el sistema inmunológico y sobre todo mantiene el equilibrio de la microbiota intestinal (MI) (7,8).

La disbiosis intestinal influye en vías metabólicas y hormonales que estimulan el apetito, por tanto, tiene una relación directa con la obesidad, bacterias de la familia *Clostridiaceae* y *Peptostreptococcaceae* sintetizan la trimetilamina N-óxido (TMAO) que actúa como factor protrombótico. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) estimulan la secreción de incretinas, al existir un desbalance bacteriano se reduce la función antiinflamatoria y la sensibilidad a la insulina, de la misma manera se pierde el efecto antihipertensivo de los AGCC que inducen cambios en el tono vascular, fibrosis vascular y vasoconstricción inducida por la oxidación de LDL (9,10).

Debido a la alta morbimortalidad asociadas a las enfermedades cardiovasculares a nivel mundial, existe una necesidad imperiosa de revisar y comprender a fondo los factores contribuyentes como la influencia del microbioma en la salud cardiovascular. Este artículo de revisión busca sintetizar la evidencia existente, proporcionar una visión integral que puede guiar a futuras investigaciones y estrategias de intervención, en aras de prevenir patologías cardíacas, reducir gastos en salud pública y mejorar la calidad de vida de la población.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares lideran las causas de muertes a nivel mundial. En la primera semana de abril del 2024, se realizó una búsqueda utilizando bases de datos como Uptodate, PubMed, Scielo, Springer, Nature, Elsevier, ScienceDirect y como buscador base Google Académico, el cual derivó a revistas médicas y repositorios universitarios. Se estableció un intervalo de búsqueda entre el 2019 y 2024. Para el método de búsqueda se utilizó la conjunción Y (AND), además de palabras claves como "Microbiota", "Enfermedades cardiovasculares", "Disbiosis", "Probióticos" con un límite temporal de 5 años. Se identificaron un total de 65 artículos, 50 en inglés y 15 en español, los tipos de artículos considerados fueron revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados. Los registros se agruparon en el software de gestión bibliográfica Mendeley, los artículos duplicados se identificaron y se

eliminaron. Los resúmenes de los artículos fueron revisados y se excluyeron artículos realizados en personas menores de 18 años y los que cumplían con los siguientes criterios: No son relevantes o no corresponden con el tema estudiado. Para evitar el riesgo de sesgo se utilizaron las herramientas Joanna Briggs Institute (JBI) de valoración crítica.

3. Resultados

Al inicio de la búsqueda se encontraron 65 revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados en inglés y español con autores nacionales e internacionales con fecha entre 2019 y 2024, en los idiomas español e inglés. Se realizó una minuciosa lectura de todos los resultados obtenidos, de los cuales se descartaron 22 porque no se encontraron en el rango de fecha de publicación requerida y 5 porque se realizaron en personas menores de 18 años. Se procedió a analizar a profundidad 38 documentos de interés para nuestra investigación, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión planteados.

4. Discusión

El tracto intestinal del ser humano es el hogar de la MI formada por bacterias, hongos, virus, y sus metabolitos de desecho. La adquisición de esta flora bacteriana se da desde el nacimiento, al adquirir flora comensal proveniente del tracto vaginal y la piel de la madre. Según Akagawa et al(2022) en bebés nacidos por cesárea se aprecia flora intestinal menos variada. Aproximadamente el 90 % de las especies que habitan el intestino pertenecen a dos categorías: *Bacteroides* y *Firmicutes* (11). El restante se conforma por *Fusobacterium*, Proteobacterias, Actinobacterias y Verrucomicrobia. Esta alcanza cerca de 10 a 100 trillones de bacterias en un ser humano adulto. Según Zongxin et al(2022) establecen que la MI participa en la sustracción energética de la dieta, en el depósito de tejido adiposo, en la inmunidad y en estados de inflamación crónica (12,13).

Boichra et al(2023) manifiestan que la disbiosis producida por fármacos, altitud o motilidad intestinal se relaciona con la presentación de patologías metabólicas como diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, entre otras (14). Akagawa et al(2022) manifiestan que el tratamiento con antibiótico altera el desarrollo y perpetuación de las comunidades de microorganismos comensales, además de disminuir la resistencia del huésped a

microbios resistentes a antibióticos, esto resulta en un desbalance de la homeostasis inmune del individuo, con complicaciones como sobrecrecimiento de bacterias patógenas y la formación de metabolitos tóxicos y sustancias proinflamatorias (11,13,15).

La importancia de la dieta toma también relevancia. Según Tumaní et al(2020) comparar la MI de infantes europeos con una dieta occidental moderna y niños africanos con dieta rural nativa existieron diferencias significativas, se observó que la dieta occidental con un mayor consumo de alimentos de origen animal y grasas saturadas muestra predominancia de *Alistipes*, *Bacteroides*, y *Bilophila*, de este grupo la *Bilophila wadsworthia* es especialmente relevante debido a que se ha demostrado una relación patógena en el ser humano por su capacidad reductora de sulfatos y activación inmune, mientras que la microbiota en la dieta rural se compone principalmente por *Bacteroidetes*, *Prevotella* y *Xylanibacter*. Los autores asocian este microbiota más variado con mayor consumo de polisacáridos (16).

4.1. Obesidad

El síndrome metabólico, un cúmulo de alteraciones que incluyen obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia e HTA, está muy estrechamente vinculado a la disbiosis intestinal, la cual puede promover la inflamación sistémica a través de la translocación de endotoxinas bacterianas. Una dieta inadecuada puede llevar a una mayor permeabilidad intestinal, permitiendo que moléculas como los lipopolisacáridos, que son parte de la membrana exterior de las bacterias gram negativas, ingresen a la circulación y fomenten el acúmulo de colesterol, aumenten el nivel de citocinas proinflamatorias y resistencia a la insulina con lesión subsecuente de las células pancreáticas (17).

En un estudio realizado por Qi Zhou et al(2021) se explora la asociación entre *Akkermansia muciniphila* y síndrome metabólico, en donde se indica una relación inversamente proporcional, en la cual una mayor presencia de dicha bacteria, se asocia con una disminución significativa en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, mencionan también que la *A. muciniphila* puede mejorar la integridad de la barrera intestinal, reducir la inflamación de bajo grado y modular el metabolismo de la glucosa y los lípidos (18).

4.2. Metabolismo de la glucosa

La diabetes y la enfermedad cardiovascular guardan relación directa, incrementando significativamente su riesgo de padecerla, en estos pacientes se ha visto reducida la proporción de bacterias productoras de butirato con disminución de Firmicutes a relación de Bacteroidetes y Proteobacterias altas. El butirato y propionato entre sus tareas está una homeostasis metabólica por medio de la estimulación de la gluconeogénesis intestinal, reduciendo la producción de glucosa hepática. Las especies de Clostridium tienen una relación desfavorable con la glucemia en ayunas, insulina y la hemoglobina glicosilada (19).

En un estudio piloto de Chih-Yiu Tsai et al (2022) se investigó la composición de la microbiota de 52 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en el cual se encontró menor cantidad de Bacteroides dorei en pacientes con enfermedades de las arterias coronarias. En los pacientes controles sanos se encontró que dicha bacteria redujo la producción de lipopolisacáridos microbianos (20).

4.3. Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca

La HTA es una enfermedad crónica no transmisible de gran relevancia en todo el mundo, según la encuesta STEPS realizada en Ecuador el 19.8% de adultos presenta presión arterial elevada, incluyendo a quienes toman medicación para HTA. La prevalencia de HTA es mayor en hombres con 23.8% que en mujeres 16%, y es mayor en el grupo de 45 a 69 años con una prevalencia de 35% (21).

La insuficiencia cardiaca (IC) es una consecuencia de la HTA que resulta de la remodelación cardiaca, esto implica cambios estructurales y funcionales en el corazón y en consecuencia menor capacidad de bombear sangre para suplir las necesidades del cuerpo. La TMAO conlleva a la aparición de la IC, asimismo, su presencia en valores elevados está relacionado con peor pronóstico para estos pacientes. La HTA provoca un aumento de anión superóxido lo que reduce la disponibilidad del óxido nítrico (ON), esto provoca una vasoconstricción, rigidez arterial, engrosa el endotelio y provoca cambios en las propiedades elásticas arteriales. La disbiosis intestinal se caracteriza por menor producción de AGCC y desproporción de Firmicutes a Bacteroidetes. El Gpr41 es un receptor acoplado a proteína G, relacionado con el metabolismo energético y la regulación de la función intestinal, la unión de los AGCC a Gpr41 estimula la secreción de renina y

por lo tanto, un incremento de la tensión arterial (22–24).

4.4. Metabolismo de los ácidos biliares

Los ácidos biliares, además de su papel en la digestión y absorción de lípidos, son reconocidos moduladores de la MI. Larabi et al(2022) indican que las sales biliares pueden influir en la composición de la MI mediante sus propiedades detergentes y la activación de vías de señalización en el huésped que afectan la expresión de genes relacionados con la homeostasis intestinal, esto es relevante debido a que una alteración en el pool de sales biliares, inducida ya sea por factores dietéticos o patologías, puede llevar a una disbiosis intestinal, promoviendo la inflamación crónica y el progreso de enfermedades cardiovasculares (25).

4.5. Trimetilamina N-óxido

La TMAO constituye un metabolito que se deriva de la fosfatidilcolina, colina, betaína y L-carnitina que se encuentran presentes en los alimentos, principalmente los de origen animal, estos compuestos son hidrolizados por la trimetilamina (TMA) que se oxida por la flavin monooxigenasas del hígado y forma el TMAO, entre sus respuestas está la formación de ateromas, disminuye el óxido nítrico, modifica la remodelación cardiaca, activa vías protrombóticas, aumenta el calcio sérico y la captación de LDL (26).

Los niveles elevados de TMAO por medio de la inhibición de la vía de transporte inverso de colesterol y el colesterol acumulado, favorece a la formación de células espumosas, se promueve la producción de citocinas proinflamatorias entre ellos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1B (IL-1B). La TMAO causa una disfunción en el endotelio vascular, asociado a la activación de plaquetas y resulta en aterosclerosis, principal causante de enfermedad cardiovascular isquémica (27).

En un metaanálisis realizado por Doudou Li et al(2022) se encontró que en 36 estudios con un total de 39 314 participantes, la TMAO se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (28).

4.6. Probióticos

El papel de los probióticos en la reducción del riesgo cardiovascular es una cuestión que está ganando interés científico debido a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. La

hiperlipidemia, se considera un factor de alto riesgo y un marcador fundamental de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular, debido a lo cual existe una implicación respecto a la aplicación de probióticos como se evidencia en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo donde el grupo de probióticos a los cuales se administraron probióticos 2 gramos una vez al día (*L. casei*, *B. animalis subsp. Lactis* y *L. plantarum*) y 20 miligramos de atorvastatina (una vez al día) durante 3 meses tuvo un efecto significativo sobre los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL. A su vez aumentaron la abundancia relativa de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia*, y disminuyeron la de *Escherichia*, *Eggerthella* y *Sutterella* (29).

Un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 100 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 demostró que una suplementación diaria durante 6 semanas con el consumo de leche de soja + probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus*) disminuyó significativamente la presión arterial diastólica, los triglicéridos, el colesterol total, la insulina y elevó los niveles de colesterol HDL en comparación con la leche convencional (30).

4.7. Prebióticos

Los prebióticos representan una prometedora herramienta para influir positivamente en la MI, al fomentar el desarrollo de bacterias beneficiosas y al mismo tiempo inhibir microorganismos potencialmente dañinos. Por ejemplo, investigaciones como la de Montes et al (2022) mencionan que la inulina, un tipo de prebiótico, puede reducir de manera significativa los niveles de compuestos perjudiciales como el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresilo, asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Este efecto beneficioso podría tener un impacto considerable en la salud cardiovascular al mitigar factores críticos como la disfunción endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo (31).

Los avances en la investigación sobre la microbiota y su impacto en la salud cardiovascular están impulsando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La modificación de la MI a través de intervenciones dietéticas se presenta como una opción terapéutica prometedora, adaptada de manera individualizada para ofrecer consejos nutricionales más precisos. Además, la posibilidad de modificar directamente la composición

microbiana podría restaurar comunidades específicas, aunque los estudios clínicos en humanos sobre el uso de terapias antimicrobianas para prevenir la progresión de enfermedades aún requieren más evidencia clínica (32).

4.8. Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una alternativa nueva al tratamiento de la disbiosis, la aplicación puede darse por medio de la endoscopia y una sonda nasogástrica o por medio de colonoscopia, enema o sigmoidoscopia, la vía oral se utiliza también por medio de cápsulas, el TMF es adquirido de individuos sanos con el objetivo de proporcionar al paciente especies bacterianas benéficas, con el resultado de aumentar la liberación del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que regula la producción de AGCC (33).

En particular, un estudio reciente informó que la MI de ratas espontáneamente hipertensas presentaba un aumento de *Turicibacter*, que se relacionaba positivamente con la HTA, y por un equilibrio alterado de las células T colaboradoras-17/ células T reguladoras (Th17/Tregs) en ganglios linfáticos mesentéricos. Cuando se trasplantó en ratas normotensas, esta disbiosis indujo disfunción endotelial e HTA, tanto a través de la activación de las células T como de la producción de interleucina 17 (IL-17). Por el contrario, el TMF de ratas normotensas en ratas espontáneamente hipertensas mejoró la presión arterial sistólica, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación vascular, así como el desequilibrio entre Th17/Tregs (34).

Un metaanálisis realizado por Igor M. Proença et al (2020) en el cual se incluyó 6 estudios con 154 participantes, demostró un aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminución significativa de colesterol LDL y hemoglobina glicosilada, con relación al placebo en los pacientes a los cuales se les administró TMF (35).

En un ensayo aleatorizado a doble ciego de J. Allegretti et al (2020) se realizó el TMF de pacientes delgados a pacientes obesos con síndrome metabólico, donde se observó que los pacientes obesos tenían menor cantidad de filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes* y *Proteobacteria* y luego de la intervención con TMF la cantidad de microbiota era similar a la de los pacientes delgados (36).

La Diabetes mellitus duplica el riesgo de enfermedad coronaria, ataque cerebrovascular isquémico y muerte por enfermedad vascular, independientemente de otros factores de riesgo (37). Un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado con 31 pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticado fueron asignados al azar a la intervención con metformina, TMF o TMF más metformina y evaluados a las 4 semanas donde el grupo de pacientes con TMF más metformina tuvieron una disminución significativa en el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el índice de masa corporal (IMC), lo cual reduce el riesgo cardiovascular (38).

5. Conclusiones

Nuestra investigación tuvo como objetivo evidenciar la relación entre el microbioma y la salud cardiovascular, este es un campo emergente con un potencial significativo para transformar la manera en que entendemos y abordamos las enfermedades cardiovasculares. La disbiosis intestinal provoca por varios mecanismos un daño en la función cardiovascular, aumentando potencialmente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y en consecuencia mayor carga sanitaria, económica y personal. La evidencia actual sugiere que la microbiota no solo es un componente esencial del sistema digestivo, sino también un modulador clave de la salud sistémica. La consistencia de las investigaciones revisadas motiva la investigación sobre el microbioma con un enfoque preventivo y terapéutico con el fin de comprender totalmente el mecanismo de relación con factores externos, para lo cual se necesitará la colaboración interdisciplinaria y la investigación continua junto con ensayos clínicos con un número significativo de participantes que incorporen estos parámetros en su estudio.

6. Agradecimiento

Agradecemos a nuestras familias por el apoyo constante y la motivación que nos permitió culminar el presente trabajo.

7. Declaración de conflicto de interés

No existen conflictos de interés por parte de los autores.

8. Limitación de responsabilidad

Los autores de este trabajo declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad.

Fuente (s) de apoyo

El financiamiento del presente trabajo fue a través de los propios autores.

10. Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [Consultado el 05 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos [Internet]. Ecuador: INEC; 2023 [Consultado el 05 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2022/Boletin_EDG_2022.pdf
3. Liao L, Huang J, Zheng J, Ma X, Huang L, Xu W. Gut microbiota in Chinese and Japanese patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [Consultado el 06 de abril de 2024];43(2):105-114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031370/>
4. Fios Genomics [Internet]. United States of America: Fios Genomics; 2024 [Consultado el 07 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.fiosgenomics.com/microbiome-vs-microbiota/>
5. Lough B. *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*. 24th ed. United States of America: F.A.Davis; 2021.
6. Tyszkowski R, Mehrzad R. Inflammation: A multifaceted and omnipresent phenomenon. *Inflamm Obes A New Nov Approach to Manag Obes its Consequences*. Rev. Academic Press [Internet]. 2023 [Consultado el 20 de abril de 2024]; 1(3):19-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323909600000096#:~:text=Inflammation%20is%20a%20normal%20physiological,self%2Dinflicted%2C%20some%20not>

7. Wilson P. Overview of established risk factors for cardiovascular disease. UpToDate [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=factores de riesgo](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=factores%20de%20riesgo)
8. González CMC, Quiroz EAN, Lastre-Amell G, Oróstegui-Santander MA, Peña GEG, Sucerquia A, et al. Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: uso de probióticos en la terapéutica nutricional. AVFT – Arch Venez Farmacol y Ter [Internet]. 2020 [Consultado el 27 de abril de 2024];39(1):126-139. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/18715
9. Ortega-Madueño I, Modrego J, Gómez-Gordo R, Ortega-Hernández A, Pérez de Isla L, Muñoz JC, et al. Relación entre la cuantificación de calcio coronario y la composición de la microbiota intestinal en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa: estudio piloto. Clínica e Investig en Arterioscler [Internet]. 2022 Jul 1 [Consultado el 27 de abril de 2024];34(4):205–15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916821001662>
10. Álvarez Vega M, Cortes Badilla MV, Quirós Mora LM. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. Rev Médica Sinergia [Internet]. 2021 [Consultado el 03 de mayo de 2024];6(2):e643. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8373581&info=resumen&idioma=ENG>
11. Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. Allergol Int [Internet]. 2022 [Consultado el 05 de mayo de 2024];71(3):301–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35314107/>
12. Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S. Gut microbiota and aging. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 2022 [Consultado el 03 de mayo de 2024];62(13):3509–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377391/>
13. García ML. Revisión crítica: efecto del ejercicio sobre la microbiota intestinal en personas con enfermedades metabólicas. [Tesis de Licenciatura en Nutrición Clínica con Mención en Nutrición Deportiva]. Lima: Universidad Norbert Wiener Facultad de ciencias de la salud; 2023.
14. Ezzamouri B, Rosario D, Bidkhorri G, Lee S, Uhlen M, Shoaie S. Metabolic modelling of the human gut microbiome in type 2 diabetes patients in response to metformin treatment. Syst Biol Appl [Internet]. 2023 Ene 21 [Consultado el 09 de mayo de 2024];9(1):1–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41540-022-00261-6>
15. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 Dic 1 [Consultado el 09 de mayo de 2024];18(23):1-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8657205/>
16. Tumani MF, Pavez C, Parada A, Tumani MF, Pavez C, Parada A. Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Chil Nutr [Internet]. 2020 Sep 1 [Consultado el 17 de mayo de 2024];47(5):822–9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000500822&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Kristien E. Bouter, Daniël H. van Raalte, Albert K. Groen, Max Nieuwdorp. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. Rev AGA [Internet]. 2020 [Consultado el 17 de mayo de 2024]; 152(7):1671-1678. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)30141-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)30141-5/fulltext)
18. Qi Zhou, Guofang Pang, Zhirong Zhang, Huiping Yuan, Chen Chen, Nan Zhang, Ze Yang, Liang Sun. Association Between Gut Akkermansia and Metabolic Syndrome is Dose-Dependent and Affected by Microbial Interactions: A Cross-Sectional Study. Rev Diabetes Metab Syndr Obes [Internet]. 2021 [Consultado el 21 de mayo de 2024]; 14(4) 2177-2188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8139944/>
19. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing A Complex Relationship. Biomed [Internet]. 2020 Ene 7 [Consultado el 02 de junio de 2024];8(1):1-14. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/1/8/htm>
20. Tsai CY, Lu HC, Chou YH, Liu PY, Chen HY, Huang MC, et al. Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022 Ene 10

- [Consultado el 02 de junio de 2024];12(1):1-11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.814770/full>
21. Ministerio de Salud Pública [Internet]. Ecuador: MSP, INEC, OPS/OMS; 2018 [Consultado el 06 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFORME-STEPS.pdf>
 22. Guo Y, Li X, Wang Z, Yu B. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Hypertension: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 May 14 [Consultado el 06 de junio de 2024];8(1): 1-14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2021.650227/full>
 23. Maiuolo J, Carresi C, Gliozzi M, Mollace R, Sciarano F, Scicchitano M, et al. The Contribution of Gut Microbiota and Endothelial Dysfunction in the Development of Arterial Hypertension in Animal Models and in Humans. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Mar 28 [Consultado el 10 de junio de 2024];23(7):1-25. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3698/htm>
 24. Tain YL, Hsu CN. Hypertension of Developmental Origins: Consideration of Gut Microbiome in Animal Models. *Biomed* [Internet]. 2022 Abr 9 [Consultado el 10 de junio de 2024];10(4):1-21. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/4/875/htm>
 25. Anaïs B. Larabi, Hugo L. P. Masson, , Andreas J. Bäuml. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function. *Rev Gut Microbes* [Internet]. 2022 [Consultado el 15 de junio de 2024]; 15(1):1-27. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2023.2172671>
 26. 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)* [Internet]. 2023 Feb 7 [Consultado el 15 de junio de 2024];14(1):1-14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1085041/full>
 27. Dai H, Hou T, Wang Q, Hou Y, Wang T, Zheng J, et al. Causal relationships between the gut microbiome, blood lipids, and heart failure: a Mendelian randomization analysis. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2023 Sep 1 [Consultado el 19 de junio de 2024];30(12):1274–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37195998/>
 28. Li D, Lu Y, Yuan S, Cai X, He Y, Chen J, et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022 Jul 1 [Consultado el 19 de junio de 2024];116(1):230–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348578/>
 29. Tian Y, Wu G, Zhao X, Zhang H, Ren M, Song X, et al. Probiotics combined with atorvastatin administration in the treatment of hyperlipidemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2024 May 5 [Consultado el 25 de junio de 2024];103(21):e37883. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11124713/>
 30. Hasanpour A, Babajafari S, Mazloomi SM, Shams M. The effects of soymilk plus probiotics supplementation on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2023 Dic 1 [Consultado el 25 de junio de 2024];23(1):23-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9912676/>
 31. Peña-Montes C, Ramírez-Higuera A, Morales-Cano KL, Lagunes-Vela KG, Mendoza-García PG, Oliart-Ros RM, et al. Prebióticos y microbiota: Factores clave en el síndrome metabólico. *TIP Rev Espec en ciencias químico-biológicas* [Internet]. 2022 Jun 21 [Consultado el 25 de junio de 2024];25(1):1-18. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2022000100305&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 32. Vega MÁ, Badilla MVC, Mora LMQ. El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2021 Feb 1 [Consultado el 26 de junio de 2024];6(2):e643. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/643>
 33. Olas B. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics—A Promising Strategy in Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases?. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Dic 2 [Consultado el 26 de junio de 2024];21(23):9383–9393. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348578/>

- 2024];21(24):1–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767061/>
34. Nesci A, Carnuccio C, Ruggieri V, D'Alessandro A, Di Giorgio A, Santoro L, et al. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 May 1 [Consultado el 27 de junio de 2024];24(10):1-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10219307/>
35. Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, de Moura DTH, Ponte Neto AM, Matsubayashi CO, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. *Nutr Res* [Internet]. 2020 Nov [Consultado el 28 de junio de 2024];1(83):1–14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531720304887>
36. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, Chiang A, Carrellas M, Hurtado J, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Abr 1 [Consultado el 28 de junio de 2024];18(4):855-863. Disponible en: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356519307396/fulltext>
37. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Hasbum B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Urgy de Cardiol* [Internet]. 2021 [Consultado el 29 de junio de 2024];36(1):7-18. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v36n1/1688-0420-ruc-36-01-e401.pdf>
38. Wu Z, Zhang B, Chen F, Xia R, Zhu D, Chen B, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023 Ene 4 [Consultado el 29 de junio de 2024];12(1):1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9872724/pdf/fcimb-12-1089991.pdf>