

farmacología Cardiovascular 62

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 21 | N° 62 | SEGUNDA ETAPA | MARZO DE 2025

ISSN 2344-9799

Seguridad y racional del uso de estatinas y de ezetimibe en niños y adolescentes
Dr. Ezequiel J Zaidel, Dra. Silvina Cacia

Microbiota y enfermedad cardiovascular
Dra. Lorena Keller





DIFOGLIX

EMPAGLIFLOZINA 10 - 25 mg

MÁXIMA PROTECCIÓN EN EL
SÍNDROME CARDIORRENOMETABÓLICO

- Redujo los niveles de HbA1c y la proteinuria en DBT 2.
- Mejoró la función renal y la progresión de la IRC.
- Redujo significativamente el riesgo de muerte por causas cardiovasculares.
- Disminuyó las hospitalizaciones por descompensación de la IC.
- Mejor calidad de vida.

POSOLOGÍA

Diabetes Mellitus tipo 2

Dosis inicial:
DIFOGLIX 10

Una vez al día en monoterapia y en combinación con otros antidiabéticos.

DIFOGLIX 25

Una vez al día.

En pacientes que necesiten un control glucémico más estricto y toleren la dosis de 10 mg/día (con una TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia cardíaca

DIFOGLIX 10

Una vez al día.

Enfermedad Renal Crónica

DIFOGLIX 10

Una vez al día.

Insuficiencia hepática de leve a moderada: no es necesario el ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática grave: no está recomendado en estos pacientes.

Insuficiencia renal: en pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m², la dosis diaria de empagliflozina es de 10 mg. No se recomienda en pacientes con una TFG < 20 ml/min/1,73 m².



1 TOMA DIARIA

30
Comprimidos recubiertos



pap
Programa de ayuda al paciente



Difoglix se encuentra sujeta a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Director

Luis María Zieher (†)

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Pedro Forcada
Héctor Alejandro Serra
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Seguridad y racional del uso de estatinas y de ezetimibe en niños y adolescentes

Dr. Ezequiel J Zaidel, Dra. Silvina Cacia

Las dislipidemias en niños deben ser reconocidas y tratadas oportunamente. En este artículo de revisión se describe la evidencia acerca del uso de estatinas, ezetimibe, y la combinación de ambos en poblaciones pediátricas. Se describe el estado regulatorio y recomendaciones de las sociedades científicas.

7 | Microbiota y enfermedad cardiovascular

Dra. Lorena Keller

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la regulación de la salud cardiovascular a través de la producción de metabolitos clave como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), el trimetilamina-N-óxido (TMAO), los ácidos biliares secundarios, los lipopolisacáridos (LPS) y las vitaminas esenciales. Este artículo analiza cómo estos compuestos, modulados por la microbiota, influyen en procesos inflamatorios, metabólicos y vasculares asociados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Además, se exploran las consecuencias de la disbiosis intestinal y las posibles intervenciones terapéuticas basadas en prebióticos, probióticos y modificaciones dietéticas para restaurar el equilibrio microbiano. Este enfoque integrador subraya la relevancia de la microbiota como un objetivo terapéutico emergente en la prevención y manejo de enfermedades cardiovasculares.

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Seguridad y racional del uso de estatinas y de ezetimibe en niños y adolescentes

Dr. Ezequiel J Zaidel, Dra. Silvina Cacia

Grupo de Investigación en Farmacología Cardiovascular - Cátedra de Farmacología
- Universidad de Buenos Aires

Paraguay 2155 (1121) +54 (11) 528-53550; E-mail: 1catfco@fmed.uba.ar

Resumen

Las dislipidemias en niños deben ser reconocidas y tratadas oportunamente. En este artículo de revisión se describe la evidencia acerca del uso de estatinas, ezetimibe, y la combinación de ambos en poblaciones pediátricas. Se describe el estado regulatorio y recomendaciones de las sociedades científicas.

Palabras clave

Estatinas – Ezetimibe – Pediatría.

Introducción

Las dislipidemias son frecuentes en adultos, y el manejo de las mismas es bien conocido. Sin embargo, existe un creciente interés en el reconocimiento de las dislipidemias en niños y adolescentes, especialmente la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) y homocigota (HFHo) dado que el diagnóstico y tratamiento precoz podrían asociarse con disminución en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (CV) aterosclerótica a lo largo del tiempo.

Si bien los fármacos hipolipemiantes usualmente indicados como las estatinas, el ezetimibe, y la combinación de ambos ha demostrado ampliamente seguridad y eficacia en adultos, la cantidad, calidad y duración de los ensayos clínicos en niños y adolescentes es un motivo de controversia. Por ello, hemos realizado una revisión actualizada acerca del racional del uso de hipolipemiantes así como de la evidencia del uso de estos fármacos en este grupo etario.

Métodos

Se realizó una revisión amplia y no sistemática de la literatura científica proveniente de bases de datos clásicas como la biblioteca de salud de Estados Unidos a través de PubMed, así como búsquedas dirigidas en revistas y órganos de difusión de sociedades especializadas en esta patología (sociedades de pediatría, lipidología, endocrinología, cardiología). La búsqueda se realizó desde el inicio hasta 31 Dic 2024.

Se incluyeron: artículos originales que contengan datos de seguridad y eficacia, metanálisis, y recomendaciones-consensos. Además, se realizaron búsquedas específicas en las referencias

de dichos artículos. Se excluyeron artículos de opinión, y el uso de hipolipemiantes antiguos o estudios que analizaron el uso de estatinas-ezetimibe en asociación con otros hipolipemiantes.

Resultados

Estudios observacionales de seguimiento a largo plazo en niños

Uno de los estudios hallados con más seguimiento fue un estudio de casos y controles con 214 niños con HF que recibieron pravastatina y 95 hermanos sin HF tomados como grupo control, y seguidos por 20 años. El valor de LDL-C se redujo aproximadamente 32% en los tratados, y se determinó que un marcador de aterosclerosis subclínica como el espesor íntima-media carotídeo fue similar en el tiempo entre los niños con dislipidemia y el grupo control, demostrando la eficacia del tratamiento. Además, se comparó la tasa de eventos cardiovasculares mayores en comparación con los padres con dislipidemia, y fue significativamente menor (1).

Otro estudio con seguimiento de 20 años fue realizado en Polonia en un único centro, con sujetos evaluados entre 1 y 18 años de edad, y con confirmación genética o molecular de HF, siendo confirmados y tratados 27 casos. Los tratados con estatinas redujeron los niveles de LDL-C 36% en promedio en el seguimiento a largo plazo. Las estatinas fueron seguras, y no se observaron alteraciones antropométricas significativas durante el desarrollo de estos niños, salvo por una leve diferencia con mayor obesidad en niñas >10 años. Tampoco se hallaron diferencias en los signos vitales a lo largo del tiempo (2).

Un estudio realizado en Canadá incluyó 289 niños con edad promedio de 12 años, seguidos hasta 5 años, y demostró reducciones similares en los niveles de colesterol, sin problemas de seguridad. Los casos aislados de elevaciones de transaminasas o CK fueron transitorios y asintomáticos, y se resolvieron incluso algunos de ellos incluso sin la suspensión del tratamiento (3).

Ensayos aleatorizados y metanálisis

Una revisión sistemática y metanálisis Cochrane publicada en 2017 reunió hasta dicha fecha sólo 9 estudios aleatorizados controlados con placebo, con 1177 sujetos enrolados. Se destaca que los estudios incluyeron lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

En el seguimiento a 48 semanas promedio, la terapia con estatinas demostró ser segura, sin hallar diferencias significativas en la incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas GOT GPT ni musculares como CPK. Tampoco se hallaron alteraciones en el desarrollo puberal. El valor de reducción de LDL-C promedio fue de 32%, y de triglicéridos del 3% (4).

Estado regulatorio - Estatinas aprobadas en pediatría

La FDA aprueba Atorvastatina 10-20 mg/día para niños desde los 10 años, Fluvastatina 20-80 mg/día desde los 10 años, Lovastatina 10-40 mg desde los 10 años, Pitavastatina 1-4 mg desde los 8 años, pravastatina 20-30 mg desde los 8 años, Rosuvastatina 5 a 20 mg desde los 8 años (7 años en HFHo siendo la que alcanza valores de descenso más pronunciados en LDL-C (38-50%), y Simvastatina 10-40 mg desde los 10 años (5).

Recomendación de monitoreo

Una vez confirmada la HF descartando causas secundarias y tras persistir niveles elevados de LDL-C (>190 mg/dL, o >160 mg/dL según riesgo CV) a pesar de modificaciones en el estilo de vida, se debe iniciar el tratamiento y monitorización de adherencia, así como eficacia y seguridad. Diferentes autores sugieren un control inicial a los 3 a 6 meses y luego cada 6 a 12 meses (6).

Ezetimibe

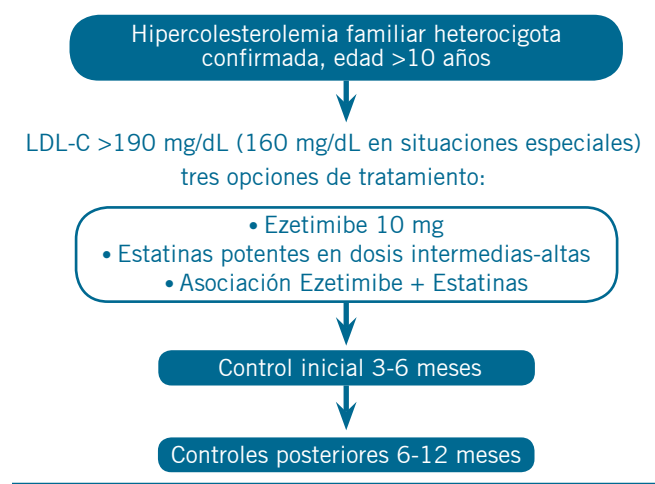
El ezetimibe se introdujo más recientemente a la terapéutica de las dislipidemias, y existen experiencias observacionales, ensayos clínicos y metanálisis del uso como monoterapia o asociado a estatinas.

Por ejemplo, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 138 niños de 8.3 años de edad en promedio se observó que la monoterapia redujo 27% el LDL-C en el seguimiento a 12 semanas. Se destaca que el tratamiento fue seguro, sin hallar eventos adversos de relevancia (7).

En un estudio observacional en 32 niños de edad promedio 9 años provenientes de un hospital de referencia en pediatría en Argentina, se demostró seguridad y eficacia del fármaco con reducción del 25% del valor de LDL-C. Se destaca que se usó dosis de 5 mg en menores de 10 años (8).

Figura 1

Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia familiar heterocigota en niños



Una reciente revisión sistemática y metanálisis reunió 13 ensayos clínicos aleatorizados abarcando 1649 niños o adolescentes. Se destaca que se excluyeron casos de HFHo. La reducción de los niveles de LDL-C en el seguimiento en tratados con ezetimibe monoterapia fue de 29%. En el estudio que asoció ezetimibe y simvastatina, el agregado de ezetimibe redujo un 15% adicional los valores de LDL-C. Los hipolipemiantes que más redujeron el LDL-C fueron las estatinas monoterapia en dosis altas o la asociación de estatinas dosis intermedias con ezetimibe, en comparación con ezetimibe monoterapia o estatinas dosis bajas (9).

La asociación española de pediatría recomienda el uso de ezetimibe como monoterapia a partir de los 5 años y junto a simvastatina a partir de los 10 años (10). En Argentina la ANMAT autoriza el uso de Ezetimibe a partir de los 10 años para HFHe y HFHo, y la FDA en forma similar, pero además a partir de los 9 años en la sitosterolemia primaria (11). Las guías argentina de pediatría recomiendan el uso de estatinas con “la menor dosis necesaria” y ezetimibe 10 mg (12).

Discusión

La evidencia proveniente de estudios pequeños no controlados hasta ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad y metanálisis, demuestra que el ezetimibe es seguro y eficaz sin hallar problemas de seguridad. Las estatinas también son seguras, eficaces, y de primera línea de tratamiento, aunque se han hallado casos aislados de elevación asintomática de transaminasas y CK.

Consideramos que se debe tener en cuenta el tipo de hipercolesterolemia, la edad basal, historia familiar, y valores basales de LDL-C, ApoB, Lp(a), en la decisión de iniciar y mantener el tratamiento, así como las dosis.

Es posible que en la actualidad, con el uso más frecuente de la rosuvastatina como fármaco más potente que otros, y la disponibilidad de combinaciones a dosis fija de estatinas y ezetimibe, se facilite la terapéutica y mejore la adherencia, lo cual es un punto clave en este grupo etario y teniendo en cuenta en pediatría las perspectivas del grupo familiar.

Como limitaciones, pocos estudios evaluaron marcadores de aterosclerosis subclínica como el espesor íntima media carotídea, y la evaluación de desenlaces CV en niños con HFHe es dificultosa ya que requiere número de sujetos muy elevados y duración de los ensayos clínicos prolongada. A pesar de ello, tiene sentido biológico y coherencia extrapolar los beneficios observados en la incidencia de eventos CV mayores en adultos con el tratamiento con estatinas potentes y con ezetimibe.

Otros hipolipemiantes antiguos no fueron evaluados en esta revisión, tampoco las terapias específicas de HFHo como li-poaféresis o fármacos específicos monoclonales o SiRNA que potencialmente se asocien con beneficios sustanciales pero en un volumen reducido de sujetos.

Conclusiones

Se ha comprobado la seguridad y eficacia de las estatinas, el ezetimibe, y la asociación de ambos en población pediátrica. Siendo el colesterol elevado el causal directo de la aterosclerosis y la enfermedad aterosclerótica la primera causa de muerte CV a nivel global, es imperioso detectar y tratar esta patología con las herramientas seguras y eficaces mencionadas.

Referencias bibliográfica

1. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-1556. doi:10.1056/NEJMoa1816454.
2. Motkowski R, Abramowicz P, Kubalska J, Mikoluc B, Konstantynowicz J. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. *J Clin Med*. 2023;12(23):7197. Published 2023 Nov 21. doi:10.3390/jcm12237197.
3. Kavey RW, Manlhiot C, Runeckles K, et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *CJC Open*. 2020;2(6):473-482. Published 2020 Jun 6. doi:10.1016/j.cjco.2020.06.002.
4. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD006401. Published 2019 Nov 7. doi:10.1002/14651858.CD006401.pub5.
5. Fiorentino R, Chiarelli F. Statins in Children, an Update. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1366. Published 2023 Jan 10. doi:10.3390/ijms24021366.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3234-3237. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.012.]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
7. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagné C, Jacobson MS, Kwiterovich PO, Lee R, Lowe RS, Massaad R, McCrindle BW, Musliner TA, Triscari J, Kastelein JJ. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015 Jun;166(6):1377-84.e1-3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.043. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25841542.
8. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia, *Anales de Pediatría* 2012; 77.: 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.11.007>.
9. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2025;401:118598. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.118598.
10. Consultado de: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ezetimiba>
11. Consultado de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021445s0421bl.pdf
12. Consultado de: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n2a23.pdf>

Fecha de recepción: 24 de octubre de 2024 // Fecha de aceptación: 11 de diciembre de 2024

Microbiota y enfermedad cardiovascular

Dra. Lorena Keller

Bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina
Especializada en Microbiología Clínica en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.
Magister en Microbiota, Probióticos y Prebióticos, Universidad Europea de Madrid, España.
Actualmente responsable del Área Microbioma Humano, Instituto Fares Taie Biotecnología, Mar del Plata, Argentina, y representante científica de ventas de Sinae Argentina, para Pronacera, Sevilla (España).
Secretaria y socia fundadora del Grupo Iberoamericano de Estudio de Microbioma y Nutrición (GIEMyN).
Directora general de la revista "Microbioma: microbiota, genes y ambiente" de Editorial Científica Sciens.
Miembro de la Asociación Argentina de Microbiología, la Asociación Bioquímica Argentina, la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)
Docente y speaker en actividades de formación y especialización nacionales e internacionales relacionadas con el microbioma humano.

Resumen

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la regulación de la salud cardiovascular a través de la producción de metabolitos clave como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), el trimetilamina-N-óxido (TMAO), los ácidos biliares secundarios, los lipopolisacáridos (LPS) y las vitaminas esenciales. Este artículo analiza cómo estos compuestos, modulados por la microbiota, influyen en procesos inflamatorios, metabólicos y vasculares asociados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Además, se exploran las consecuencias de la disbiosis intestinal y las posibles intervenciones terapéuticas basadas en prebióticos, probióticos y modificaciones dietéticas para restaurar el equilibrio microbiano. Este enfoque integrador subraya la relevancia de la microbiota como un objetivo terapéutico emergente en la prevención y manejo de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave

Microbiota intestinal – Salud cardiovascular – Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) – Trimetilamina-N-óxido (TMAO) – Ácidos biliares secundarios – Lipopolisacáridos (LPS) – Vitaminas – Disbiosis – Estrategias terapéuticas.

Objetivos de la revisión

El propósito de esta revisión es analizar de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología cardiovascular, destacando los mecanismos moleculares implicados y las estrategias terapéuticas emergentes. Este enfoque pretende equipar a cardiólogos y clínicos con herramientas para integrar este conocimiento en la práctica diaria y mejorar los resultados en pacientes con riesgo cardiovascular.

Introducción

La relación entre la microbiota intestinal y la salud cardiovascular ha emergido como un campo de investigación prometedor en los últimos años. La microbiota intestinal, compuesta por billones de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal humano, desempeña un papel relevante en la regulación de procesos metabólicos, inmunológicos y endócrinos. Investigaciones recientes han demostrado que las alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal, conocidas como disbiosis, pueden influir significativamente en la aparición y progresión de enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo aterosclerosis, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Estas influencias se ejercen principalmente a través de la producción de metabolitos bioactivos, como el trimetilamina-N-óxido (TMAO), y la modulación de procesos inflamatorios y metabólicos (1).

La idea de que los microorganismos intestinales influyen en la salud no es nueva. A principios del siglo XX, Élie Metchnikoff, pionero en la microbiología, postuló que las bacterias intestinales podrían afectar el envejecimiento y sugirió el consumo de productos fermentados como yogur para mejorar la salud y prolongar la vida. No obstante, no fue hasta las últimas décadas, con el desarrollo de tecnologías avanzadas como la metagenómica, que se comenzó a entender la compleja interacción entre la microbiota intestinal y la salud cardiovascular (2).

El descubrimiento de metabolitos específicos, como el TMAO, marcó un avance significativo en el campo. Este compuesto, derivado de la interacción de la microbiota con nutrientes como la colina y la carnitina, se ha asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Estudios han identificado que niveles elevados de TMAO pueden incrementar en un 60 % el riesgo de eventos cardiovasculares graves (3).

Las ECV son la principal causa de muerte a nivel mundial, representando aproximadamente el 32% de todas las muertes según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Entre las patologías más relevantes se encuentra la aterosclerosis, que afecta al 10-15% de los adultos mayores de 40 años, y la insuficiencia cardíaca, cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento poblacional (4).

La evidencia sugiere que la microbiota intestinal desempeña un papel central en la regulación de factores de riesgo cardiovascular, tales como el metabolismo de lípidos, la in-

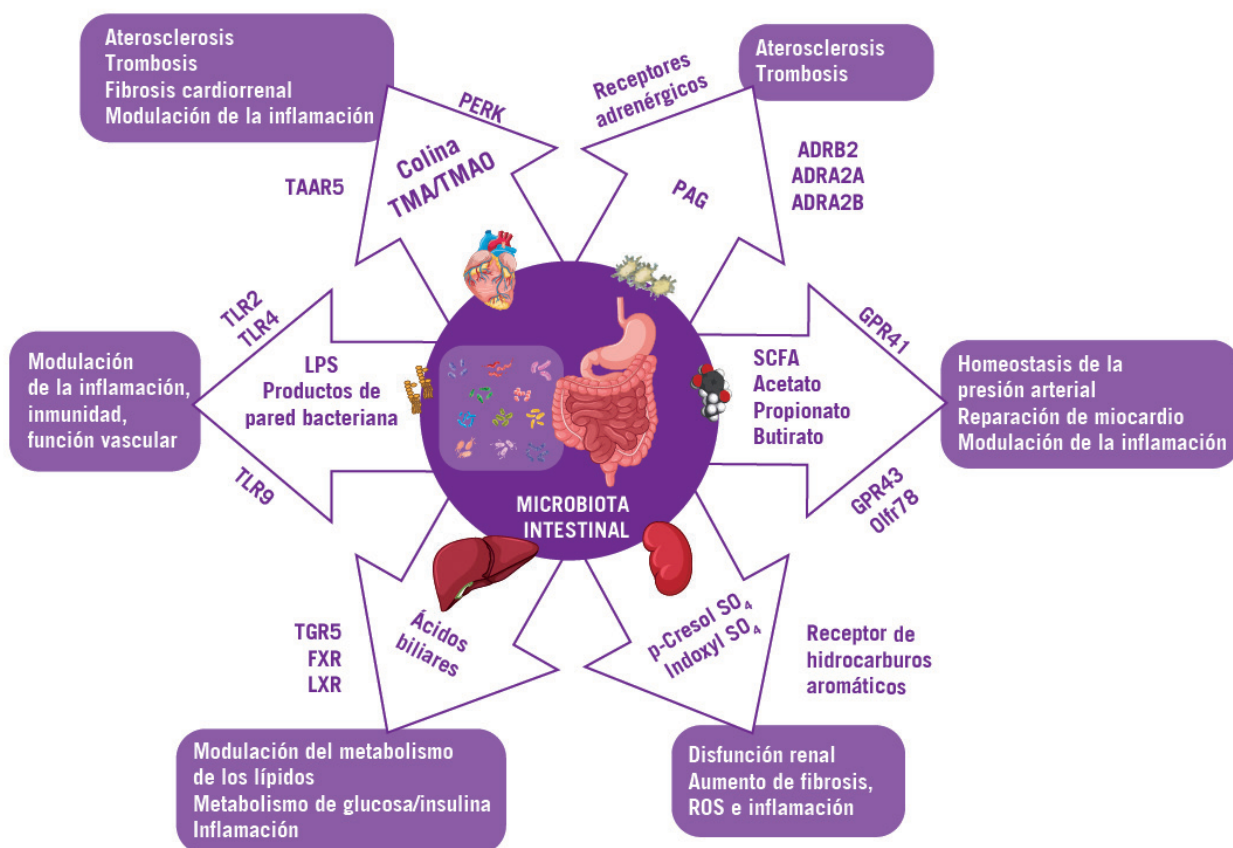
inflamación sistémica y el estrés oxidativo (5). La microbiota intestinal está predominantemente constituida por bacterias de los filos Firmicutes y Bacteroidetes, con menores proporciones de los filos Actinobacteria y Proteobacteria, y su composición está modulada por factores como la dieta, la edad, el uso de medicamentos y el estado general de salud (3). En un contexto más amplio, el microbioma incluye no sólo a estos microorganismos, sino también a sus genes y productos metabólicos, destacando su función como un ecosistema funcional integral. Entre sus funciones esenciales, destacan su papel en el metabolismo, la inmunomodulación y la producción de metabolitos bioactivos. En términos metabólicos, lleva a cabo la digestión de fibras y compuestos no digeribles, generando ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) como el butirato, el acetato y el propionato, fundamentales para la salud metabólica. En el ámbito inmunológico, modula la respuesta del sistema inmune, equilibrando la tolerancia frente a antígenos inofensivos y la defensa contra patógenos. Además, genera TMAO y ácidos biliares secundarios, que participan en procesos metabólicos e inflamatorios (1).

La interacción entre la microbiota intestinal y el sistema cardiovascular, conocida como el eje intestino-corazón, se establece mediante una comunicación bidireccional mediada por metabolitos microbianos. Estos compuestos influyen en procesos como la inflamación sistémica, el metabolismo lipídico y la regulación de la presión arterial, consolidando su impacto en la salud cardiovascular (2). La inflamación sisté-

mica, por ejemplo, puede ser exacerbada por la disbiosis intestinal, un desequilibrio en la composición y/o función de la microbiota que compromete la integridad de la barrera intestinal, permitiendo la translocación bacteriana hacia el torrente sanguíneo. Este proceso activa respuestas inflamatorias que afectan negativamente la función cardiovascular. En el ámbito del metabolismo lipídico y la regulación de la presión arterial, los SCFAs y el TMAO juegan roles clave. Mientras que los SCFAs mejoran la función vascular mediante la activación de receptores específicos y mecanismos epigenéticos, el TMAO se ha asociado con alteraciones en el transporte de lípidos y un mayor riesgo de formación de placas ateroscleróticas, lo cual se asocia con un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos (6). En la hipertensión, los SCFAs contribuyen a la regulación de la presión arterial, mientras que la disbiosis intestinal puede desempeñar un papel facilitador en su desarrollo (7). En el caso de la insuficiencia cardíaca, la alteración de la microbiota exacerba la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, acelerando la progresión de la enfermedad y deteriorando la función cardíaca (3).

La relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades cardiovasculares subraya la importancia de explorar estrategias terapéuticas dirigidas a restablecer y mantener un equilibrio microbiano saludable. Estas intervenciones, que incluyen modificaciones dietéticas, el uso de prebióticos y probióticos, y potencialmente la manipulación farmacológica de metabolitos específicos, representan un enfoque innovador y prometedor en la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares.

Figura 1



Fundamentos moleculares de la microbiota intestinal y su interacción con la patología cardiovascular

Como mencionamos, la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la regulación de procesos metabólicos, inflamatorios y endocrinos en el organismo. Su impacto en la salud cardiovascular se manifiesta principalmente a través de metabolitos bioactivos generados por la interacción entre los microorganismos intestinales y la dieta del huésped. Estos metabolitos, dependiendo de sus características y del entorno fisiológico, pueden actuar como moduladores de la homeostasis o como desencadenantes de patologías cardiovasculares, subrayando la dualidad de su influencia en el sistema cardiovascular (3) (Figura 1).

Entre los metabolitos clave, los SCFAs, como el butirato, el propionato y el acetato, destacan por sus efectos beneficiosos. Producidos durante la fermentación de fibras dietéticas, los SCFAs modulan la inflamación, mejoran la función endotelial y regulan la presión arterial al interactuar con receptores específicos y mecanismos epigenéticos. Su producción depende en gran medida de una dieta rica en fibras fermentables y de un microbioma equilibrado.

En contraste, el TMAO, derivado de la oxidación hepática de la trimetilamina producida por la microbiota a partir de nutrientes como la colina y la carnitina, se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis y disfunción vascular. Este metabolito promueve la acumulación de colesterol en las arterias, activa vías proinflamatorias y exacerba el daño endotelial, consolidándose como un mediador clave en la patogénesis de ECV.

Los ácidos biliares secundarios, formados por la transformación bacteriana de los ácidos biliares primarios, tienen una función dual. A través de la activación de receptores como FXR y TGR5, estos compuestos pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, regular el metabolismo lipídico y ejercer efectos antiinflamatorios. Sin embargo, en situaciones de disbiosis, su producción desregulada puede contribuir al estrés oxidativo y a la inflamación crónica, aumentando el riesgo cardiovascular.

Los lipopolisacáridos (LPS), componentes de la membrana de bacterias Gramnegativas, representan otro metabolito con relevancia cardiovascular. Su translocación al torrente sanguíneo en condiciones de una barrera intestinal comprometida induce inflamación sistémica, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Estos efectos agravan la progresión de aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares, reforzando la importancia de mantener una barrera intestinal íntegra para limitar su impacto negativo.

Compuestos como los fenoles y aminas también tienen un papel significativo en la interacción microbiota-salud cardiovascular. Algunos, como los polifenoles dietéticos metabolizados en el intestino, poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que benefician la función endotelial y reducen el estrés oxidativo. En contraste, metabolitos como el p-cresol y el indoxilsulfato, derivados del metabolismo proteico, están vinculados con inflamación crónica, daño vascular y fibrosis miocárdica.

Las poliaminas, como la espermidina, destacan entre los metabolitos con potencial protector cardiovascular. Estas moléculas, involucradas en procesos de regeneración y homeostasis celular, tienen propiedades antioxidantes y antiinflama-

torias que contribuyen a la salud vascular y metabólica.

Por último, vitaminas y cofactores producidos o modulados por la microbiota, como la vitamina K2 y las del complejo B, desempeñan un rol crucial en la prevención de calcificación arterial y en la regulación del metabolismo cardiovascular. La disbiosis puede limitar su producción, subrayando la necesidad de un microbioma equilibrado para mantener niveles adecuados de estos compuestos esenciales.

Ácidos Grasos de Cadena Corta (SCFAs)

Los SCFAs son metabolitos clave producidos por la microbiota intestinal que representan una conexión esencial entre la dieta, la microbiota y la salud humana, destacando su impacto en la fisiología intestinal y cardiovascular.

Los principales precursores para su síntesis incluyen fibras dietéticas como celulosa, hemicelulosa, inulina y fructooligosacáridos, además de almidones resistentes que escapan a la digestión en el intestino delgado y son fermentados en el colon. En menor proporción, los residuos proteicos también generan SCFAs, aunque acompañados de subproductos como amoníaco y compuestos sulfurados. Bacterias específicas participan en su producción: el acetato, producido mayormente por bacterias del filo Bacteroidetes y ciertas especies de *Clostridia*; el propionato, sintetizado por *Bacteroides*, *Veillonella* y *Propionibacterium*; y el butirato, generado principalmente por *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* y *Eubacterium rectale* (7).

Diversos factores influyen en su producción, incluyendo la composición y diversidad de la microbiota intestinal, la dieta y el estado de salud del huésped. Las dietas ricas en fibras fermentables favorecen su síntesis, mientras que alimentos ricos en grasas y ultraprocesados, sumado a la falta de actividad física se asocian con una producción reducida de estos metabolitos (1).

Tras su síntesis, los SCFAs son absorbidos en el colon a través de transportadores específicos como los cotransportadores de monocarboxilatos (MCT1) y los transportadores de ácidos carboxílicos acoplados a sodio (SMCT1). Una vez en circulación, tienen funciones metabólicas específicas: el acetato constituye el 60% de los SCFAs totales, circula sistémicamente y actúa como precursor en la síntesis de lípidos; el propionato, que representa el 25%, es metabolizado principalmente en el hígado donde participa en la gluconeogénesis; y el butirato, que corresponde al 15%, es utilizado preferentemente como fuente energética por los colonocitos, fortaleciendo la barrera intestinal y promoviendo su renovación celular (2).

A nivel intestinal, los SCFAs juegan un papel importante en la permeabilidad, ya que el butirato refuerza la barrera intestinal al promover la expresión de proteínas como ocludina y claudina, reduciendo la translocación de endotoxinas bacterianas al torrente sanguíneo, y evitando el aumento de la permeabilidad paracelular, conocida como "leaky gut". Esto tiene un impacto cardiovascular significativo, ya que disminuye la inflamación sistémica y protege contra la disfunción vascular asociada (3).

En cuanto a sus funciones metabólicas, los SCFAs actúan regulando la gluconeogénesis hepática, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico (3). Y en el contexto cardiovascular, los SCFAs desempeñan un papel protector a través de múltiples mecanismos. Reducen la inflamación sistémica,

mejoran la función endotelial al mantener la integridad de la barrera vascular y regulan la presión arterial promoviendo la vasodilatación y el equilibrio hemodinámico (8).

Uno de los mecanismos principales a través de los cuales actúan los SCFAs es su **interacción con receptores acoplados a proteínas G** (GPRs), incluidos GPR41, GPR43 y GPR109A. El GPR43, activado por el propionato, regula la inflamación al reducir la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , además de participar en el metabolismo lipídico en los adipocitos. Por su parte, el GPR41 modula la presión arterial mediante la relajación del músculo liso vascular, promovida también especialmente por el propionato (7).

Desde el punto de vista inmunológico, el butirato, al activar GPR109A, estimula la diferenciación de células T reguladoras (Treg), fundamentales para la tolerancia inmunológica, además de suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IFN- γ . Estos efectos antiinflamatorios contribuyen a mitigar la inflamación crónica, un factor clave en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (2). El butirato, en particular, desempeña además un rol protector en la función endotelial, ya que reduce el estrés oxidativo al estimular la producción de antioxidantes endógenos y mejora la integridad de la barrera vascular, previniendo la translocación de LPS y otras moléculas proinflamatorias. Los SCFAs también modulan el sistema nervioso autónomo, influyendo en la actividad simpática y el equilibrio hemodinámico (7).

Otro mecanismo fundamental mediante el cual el butirato ejerce su acción es la **regulación epigenética**, ya que es un potente inhibidor de las deacetilasas de histonas (HDACs), enzimas que modulan la compactación de la cromatina y, en consecuencia, la expresión génica. Al inhibir las HDACs, el butirato favorece la acetilación, lo que potencia la transcripción de genes antiinflamatorios y protectores. Este mecanismo es clave para regular procesos relacionados con la inflamación, la reparación celular y el metabolismo energético (3).

La evidencia científica refuerza el papel de los SCFAs en la salud cardiovascular. Estudios preclínicos han demostrado que la suplementación con SCFAs o con prebióticos que estimulan su producción mejora la función cardiovascular, reduce la inflamación sistémica y disminuye la presión arterial. En estudios clínicos, concentraciones elevadas de SCFAs en la circulación se han asociado con menor inflamación sistémica y mejor función endotelial en pacientes con riesgo cardiovascular (3). Un ensayo clínico mostró que dietas ricas en fibras fermentables, que aumentan la producción de SCFAs, se asociaron con una reducción significativa de la presión arterial y los niveles de colesterol LDL (1). Asimismo, un estudio publicado en *Circulation Research* destacó que la suplementación con butirato mejora la función cardíaca y reduce la inflamación en pacientes con insuficiencia cardíaca (3).

En resumen, los SCFAs desempeñan un papel multifacético en la protección cardiovascular al influir en la inflamación, la función endotelial, la presión arterial y el metabolismo lipídico y glucémico. Su capacidad para actuar en múltiples frentes los posiciona como dianas terapéuticas prometedoras en la prevención y el manejo de ECV, resaltando la importancia de una dieta rica en fibras y una microbiota equilibrada para maximizar sus beneficios.

Estrategias para modular los SCFAs y sus implicaciones terapéuticas

La modulación de los SCFAs se perfila como una estrategia innovadora y prometedora en la prevención y manejo de enfermedades cardiovasculares. Estas intervenciones, que abarcan desde modificaciones dietéticas hasta el uso de suplementos específicos, tienen como objetivo incrementar la producción y acción de estos metabolitos clave, optimizando su impacto positivo en la salud cardiovascular.

Un enfoque fundamental para aumentar su producción es el incremento de fibras fermentables en la dieta. Estas fibras, como la inulina y los fructooligosacáridos, actúan como sustratos para la microbiota intestinal, que las fermenta para producir butirato, propionato y acetato. Fuentes dietéticas como frutas, vegetales y granos integrales son particularmente ricas en estas fibras. Evidencia clínica ha demostrado que dietas ricas en fibras fermentables no sólo aumentan significativamente los niveles de SCFAs, sino que también mejoran marcadores inflamatorios como IL-6 y TNF- α y parámetros metabólicos asociados al riesgo cardiovascular (2).

Los **prebióticos**, compuestos no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento de microorganismos beneficiosos, son otra herramienta valiosa para potenciar la producción de SCFAs. Al favorecer el crecimiento de bacterias productoras de SCFAs como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia*, los prebióticos promueven un entorno intestinal que apoya la síntesis de estos metabolitos. En un ensayo controlado, la suplementación con prebióticos incrementó los niveles de SCFAs en el colon y redujo la inflamación sistémica en pacientes con síndrome metabólico, subrayando su relevancia en la mejora de la salud cardiovascular (7).

Por su parte, los **probióticos**, microorganismos vivos que benefician la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas, también han mostrado su capacidad para mejorar la fermentación de carbohidratos no digeribles y, en consecuencia, aumentar la producción de SCFAs. Especies como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son particularmente efectivas en este proceso. Un estudio en humanos encontró que la suplementación con probióticos incrementó los niveles de butirato en el colon y redujo la inflamación asociada a ECV (3).

La combinación de prebióticos y probióticos en forma de “sinbióticos” (neologismo creado para traducir la palabra *synbiotic* en inglés) maximiza aún más la producción de SCFAs al actuar sinérgicamente sobre la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal. Un metaanálisis reciente destacó que los “sinbióticos” son más efectivos que los prebióticos o probióticos administrados por separado, logrando un incremento significativo en los niveles de SCFAs y reduciendo la inflamación sistémica, lo que refuerza su potencial en la mejora de la salud cardiovascular (3).

La suplementación directa con SCFAs, especialmente con butirato, ha sido explorada como una estrategia para abordar la inflamación y mejorar la función endotelial. Estudios preclínicos en modelos animales han mostrado resultados prometedores, incluyendo la reducción de inflamación vascular y mejoras en la integridad de la barrera endotelial. Sin embargo, los datos en humanos son limitados y se requiere más investigación para determinar su seguridad y eficacia (2).

En términos clínicos, estas estrategias tienen aplicaciones tanto en la prevención como en el manejo complementario

de enfermedades cardiovasculares. En la prevención primaria, dietas ricas en fibras fermentables y el uso de prebióticos pueden disminuir factores de riesgo como la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y la disbiosis intestinal. En pacientes con afecciones establecidas, como aterosclerosis o insuficiencia cardíaca, los probióticos y sinbióticos pueden complementar las terapias convencionales al reducir la inflamación crónica, mejorar la función endotelial y optimizar el perfil metabólico.

Trimetilamina-N-óxido (TMAO)

El TMAO es un metabolito derivado de la interacción entre la microbiota intestinal y el hígado, cuya relevancia ha sido ampliamente estudiada debido a su estrecha asociación con el riesgo cardiovascular. Su formación se inicia con la conversión de compuestos dietéticos como la colina, la L-carnitina y la fosfatidilcolina en trimetilamina (TMA) por bacterias intestinales, incluyendo especies como *Clostridium*, *Escherichia coli* y *Desulfovibrio*. Posteriormente, la TMA es transportada al hígado, donde la enzima flavina monooxigenasa 3 (FMO3) cataliza su conversión en TMAO, estableciendo un vínculo directo entre la dieta, la microbiota intestinal y la salud cardiovascular.

El TMAO ejerce efectos adversos a través de diversos mecanismos. Promueve la formación de placas ateroscleróticas al alterar el transporte inverso del colesterol, favoreciendo su acumulación en macrófagos y su transformación en células espumosas. Además, estimula la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, facilitando la infiltración de monocitos y la inflamación vascular, lo que incrementa el riesgo de aterosclerosis (7). Asimismo, afecta la función endotelial mediante la activación de vías de estrés oxidativo que generan especies reactivas de oxígeno (ROS), junto con la promoción de inflamación endotelial, comprometiendo la capacidad de las células vasculares para mantener su funcionalidad normal (2).

En el ámbito metabólico, el TMAO altera significativamente el metabolismo de los lípidos al aumentar la síntesis hepática de colesterol y disminuir su eliminación a través de ácidos biliares, lo que fomenta su acumulación en el organismo (3). Estos efectos se agravan por su capacidad para intensificar la inflamación sistémica mediante la estimulación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α , además de potenciar el daño celular y vascular a través del incremento de ROS (4).

La influencia del TMAO también se extiende al desarrollo y progresión de la insuficiencia cardíaca. Niveles elevados de este metabolito están asociados con fibrosis miocárdica, provocando cambios estructurales que comprometen la función cardíaca. Estudios clínicos han demostrado que concentraciones elevadas de TMAO en sangre están correlacionadas con un peor pronóstico y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (5). Además, se ha sugerido que el TMAO puede contribuir a la regulación de la presión arterial a través de mecanismos inflamatorios y metabólicos, reforzando su papel como un factor de riesgo significativo en el contexto de la hipertensión (2).

La evidencia clínica respalda estas observaciones. Un estudio publicado en Nature Communications reveló que niveles elevados de TMAO se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (3). Intervenciones dietéticas dirigidas,

como la reducción del consumo de alimentos ricos en colina y carnitina, han demostrado ser eficaces para disminuir los niveles de TMAO, al tiempo que mejoran los marcadores de salud cardiovascular (4).

Dada su influencia negativa en la salud cardiovascular, el TMAO se ha convertido en un objetivo clave para estrategias terapéuticas dirigidas a modificar su producción y reducir su impacto en la salud cardiovascular. Estas estrategias incluyen cambios en la dieta, como limitar el consumo de carnes rojas, huevos y productos lácteos, fuentes principales de colina y carnitina, junto con el aumento de fibras fermentables que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas y desplazan a las productoras de TMA en el intestino. Estudios han confirmado que dietas vegetarianas y veganas están asociadas con niveles significativamente más bajos de TMAO, mientras que dietas ricas en fibras mejoran no solo estos niveles, sino también los marcadores inflamatorios relacionados con la salud cardiovascular (2, 7).

La modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos y “sinbióticos” también muestra un gran potencial. Especies como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado su capacidad para reducir la producción de TMA, mientras que los prebióticos, como la inulina, favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas. Un metaanálisis reciente concluyó que el uso combinado de prebióticos y probióticos es más efectivo para disminuir los niveles de TMAO y reducir la inflamación sistémica que cualquiera de estos enfoques de forma individual (3).

Además, se están explorando enfoques farmacológicos, como el uso de inhibidores de la producción de TMA. Compuestos como la 3,3-dimetil-1-butanol (DMB) han mostrado eficacia en modelos preclínicos al reducir significativamente los niveles de TMAO y atenuar la progresión de la aterosclerosis (1). De manera complementaria, se investiga la modulación de la FMO3 en el hígado como un objetivo prometedor, aunque su aplicación clínica aún se encuentra en etapas iniciales.

Por último, la suplementación con compuestos bioactivos, como los polifenoles presentes en té verde, frutos rojos y vino tinto, ha demostrado mitigar los efectos adversos del TMAO al modular la microbiota intestinal y reducir el estrés oxidativo. También, los ácidos grasos omega-3, como el EPA y el DHA, poseen propiedades antiinflamatorias que pueden contrarrestar los efectos proaterogénicos del TMAO, aunque su influencia directa sobre los niveles de este metabolito requiere más investigación (8).

El TMAO emerge como un mediador clave en la conexión entre la microbiota intestinal y las ECV. Su impacto en la inflamación, el metabolismo lipídico, la disfunción endotelial y la fibrosis miocárdica refuerzan su papel central en la patogénesis cardiovascular. Las estrategias para modular su producción y mitigar sus efectos, ya sea mediante cambios dietéticos, intervenciones microbiológicas o enfoques farmacológicos, ofrecen un enfoque prometedor tanto para la prevención como para el manejo de estas enfermedades.

Ácidos biliares secundarios

Los ácidos biliares secundarios (AB2), derivados de la transformación bacteriana de los ácidos biliares primarios, desempeñan un papel esencial no sólo en la digestión y absorción de grasas, sino también en la regulación de procesos

metabólicos e inflamatorios relacionados con la salud cardiovascular. Los ácidos biliares primarios, como el ácido cólico y el quenodesoxicólico, son sintetizados en el hígado a partir del colesterol y liberados hacia el intestino delgado, donde actúan en la emulsificación de grasas. En el colon, bacterias intestinales como *Clostridium* y *Bacteroides* transforman estos compuestos en AB2, como el ácido desoxicólico (DCA) y el ácido litocólico (LCA), mediante procesos de deshidroxilación, deshidratación y oxidación (8).

Estos metabolitos actúan principalmente a través de receptores nucleares y acoplados a proteínas G, destacándose el receptor FXR (farnesoid X receptor) y el TGR5. El FXR regula la síntesis de ácidos biliares, el metabolismo del colesterol y la gluconeogénesis hepática, y su activación por AB2 contribuye a la reducción de los niveles de colesterol LDL, protegiendo de la aterosclerosis (8). Por su parte, el receptor TGR5 mejora la sensibilidad a la insulina, regula la secreción de hormonas intestinales y aumenta la energía mitocondrial, favoreciendo un mejor control glucémico. Ambos receptores desempeñan un papel crucial en la modulación de la inflamación sistémica, ya que su activación inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α , lo que contribuye a la prevención de ECV. Algunos AB2, como el ácido litocólico, tienen efectos antioxidantes al estimular la producción de antioxidantes endógenos, lo que reduce el estrés oxidativo y protege las células endoteliales. Estas propiedades explican su impacto positivo en la salud cardiovascular al mejorar la integridad endotelial y contrarrestar la inflamación crónica (3).

La modulación de los AB2 mediante estrategias dirigidas a la microbiota intestinal y los receptores mencionados ofrece enfoques terapéuticos prometedores. La promoción de una microbiota intestinal equilibrada a través del uso de prebióticos y probióticos favorece una conversión controlada de ácidos biliares primarios en secundarios. Ensayos preclínicos han demostrado que los probióticos pueden modificar la composición de los AB2, reduciendo su impacto negativo en la inflamación cardiovascular (1).

Por otro lado, se están investigando compuestos farmacológicos diseñados para activar FXR y TGR5 como herramientas terapéuticas en el manejo de la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Los estudios clínicos preliminares sugieren que los agonistas de FXR no sólo reducen la inflamación vascular, sino que también mejoran significativamente el perfil lipídico, mostrando un potencial considerable para integrarse en el tratamiento de ECV (3).

Estas estrategias ofrecen beneficios tanto en la prevención primaria como en el manejo complementario de ECV. Promover una microbiota intestinal saludable mediante dietas ricas en fibras y prebióticos puede optimizar la producción de ácidos biliares secundarios, reduciendo el riesgo de dislipidemia y otros factores metabólicos. Asimismo, en pacientes con resistencia a la insulina o dislipidemia, intervenciones dirigidas a los receptores FXR y TGR5 pueden combinarse con tratamientos convencionales para mejorar el control metabólico y reducir el riesgo cardiovascular.

Lipopolisacáridos (LPS)

Los LPS, componentes de la membrana externa de bacterias Gramnegativas, desempeñan un papel crucial en procesos inflamatorios y en el desarrollo de ECV. Aunque normalmente

se encuentran confinados al lumen intestinal, su translocación al torrente sanguíneo a través de una barrera intestinal comprometida puede desencadenar inflamación sistémica y disfunción vascular, contribuyendo significativamente a la patogénesis de diversas afecciones cardiovasculares.

Uno de los mecanismos principales mediante los cuales los LPS afectan la salud cardiovascular es precisamente a través de la inflamación sistémica. Su presencia en la circulación, conocida como endotoxemia metabólica, activa el receptor tipo Toll 4 (TLR4) en las células inmunes, estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α e IL-6. Este proceso inflamatorio crónico se ha relacionado con un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares adversos (2). Además, los LPS inducen estrés oxidativo al generar ROS y reducir la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), lo que altera la función endotelial y contribuye al desarrollo de rigidez arterial y daño vascular, como se ha demostrado en modelos animales (3). La implicación de los LPS en el desarrollo de aterosclerosis es igualmente significativa. Promueven la acumulación de lípidos en macrófagos, facilitando la formación de células espumosas y el avance de las placas ateroscleróticas. Estudios en humanos han vinculado niveles elevados de LPS con una progresión acelerada de estas placas en pacientes con ECV (7).

Frente a estos efectos perjudiciales, las estrategias terapéuticas nutricionales se centran en dos aspectos principales: reforzar la barrera intestinal y neutralizar los efectos de los LPS. El primero es fundamental para prevenir la translocación de los LPS al torrente sanguíneo. En este contexto, dietas ricas en fibras fermentables, han mostrado eficacia en estimular la producción de SCFAs, favoreciendo las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales. Ensayos clínicos han demostrado que este enfoque reduce significativamente los niveles de endotoxinas circulantes, particularmente en pacientes con obesidad metabólica (1, 2). Asimismo, la suplementación con probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, mejora la integridad de la barrera intestinal y disminuye la traslocación de LPS. Estos beneficios se han corroborado en ensayos clínicos donde los probióticos redujeron los niveles de LPS en sangre y mejoraron los marcadores inflamatorios (1,2). La segunda estrategia clave es la neutralización de los efectos de los LPS. Modificar la señalización del receptor TLR4 mediante inhibidores o moléculas bloqueadoras ha mostrado potencial en estudios preclínicos para mitigar la activación de vías inflamatorias y proteger contra la disfunción endotelial inducida por LPS (2). Además, compuestos antioxidantes como los polifenoles, junto con los ácidos grasos omega-3, pueden contrarrestar el estrés oxidativo causado por los LPS, mejorando la función vascular. Estudios clínicos han respaldado que estos antioxidantes reducen el daño vascular asociado con la inflamación generada por LPS (7).

Desde una perspectiva terapéutica, la prevención primaria de ECV puede beneficiarse significativamente de intervenciones dietéticas que incluyan fibras fermentables y probióticos para prevenir la endotoxemia metabólica. En el manejo complementario de condiciones como la disfunción endotelial o la aterosclerosis, estrategias dirigidas a reducir la exposición a LPS mediante probióticos, antioxidantes o moduladores de TLR4 pueden integrarse efectivamente con los tratamientos convencionales, mejorando los resultados clínicos.

Fenoles y Aminas

Los fenoles y las aminas, compuestos bioactivos derivados del metabolismo microbiano intestinal, presentan efectos contrastantes sobre la salud cardiovascular. Si bien algunos tienen propiedades antioxidantes beneficiosas, como los polifenoles dietéticos metabolizados por bacterias intestinales, otros, como el p-cresol y el indoxilsulfato, están estrechamente vinculados con inflamación crónica, estrés oxidativo y un mayor riesgo de ECV.

Los **fenoles** incluyen metabolitos generados a partir de polifenoles dietéticos presentes en frutas, verduras, té, café y vino, como el ácido gálico, las catequinas y la quercetina. Además, abarcan compuestos como el fenol y el p-cresol, provenientes del metabolismo bacteriano de proteínas. Por su parte, las **aminas**, como la cadaverina, la histamina, el indol y el indoxilsulfato, son productos de la descomposición de aminoácidos por géneros bacterianos como *Clostridium*, *Bacteroides* y *Proteus*. Estos últimos han sido identificados como factores clave en la patogénesis de diversas afecciones cardiovasculares debido a su capacidad para inducir inflamación y estrés oxidativo. El indoxilsulfato, en particular, estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α , exacerbando la inflamación crónica. Estudios han demostrado que niveles elevados de este metabolito están asociados con inflamación sistémica y daño vascular en pacientes con insuficiencia renal y ECV (8). Además, tanto el indoxilsulfato como el p-cresol generan ROS, lo que reduce la biodisponibilidad de NO y altera la función endotelial. Estas alteraciones, demostradas en estudios preclínicos, contribuyen a la disfunción endotelial y al daño oxidativo vascular (7).

La inflamación y el estrés oxidativo asociados con estos compuestos facilitan el desarrollo de aterosclerosis, promoviendo la formación y progresión de placas. Un metaanálisis reveló que los niveles elevados de indoxilsulfato están relacionados con un mayor grosor de la íntima-media carotídea, un marcador temprano de aterosclerosis (1). Además, este metabolito activa fibroblastos cardíacos, provocando cambios estructurales que resultan en fibrosis miocárdica, lo que afecta la función del miocardio y está asociado con un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (4).

La modulación de la dieta es una de las estrategias más efectivas para controlar los efectos perjudiciales de los fenoles y las aminas. Incrementar la ingesta de polifenoles dietéticos ofrece efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Estudios han demostrado que el consumo de polifenoles disminuye el estrés oxidativo relacionado con ECV (8). Por otro lado, reducir la ingesta de proteínas animales, que aumenta la producción de compuestos como el p-cresol y el indoxilsulfato, también puede ser beneficioso. Dietas basadas en plantas han demostrado reducir significativamente los niveles plasmáticos de estos metabolitos (7).

El uso de prebióticos, como la inulina, representa otra estrategia prometedora. Estos compuestos fomentan el crecimiento de bacterias beneficiosas que desplazan a las productoras de metabolitos tóxicos. Ensayos clínicos han mostrado que los prebióticos reducen los niveles de indoxilsulfato y mejoran los marcadores inflamatorios (1). Asimismo, la suplementación con probióticos, como *Bifidobacterium longum*, ha demostrado su capacidad para modular la producción de metabolitos nocivos, mejorando la función endotelial en estudios preclínicos

(2). En casos específicos, los fármacos quelantes como el sevelamer, se utilizan para eliminar compuestos tóxicos como el indoxilsulfato, particularmente en pacientes con insuficiencia renal y riesgo cardiovascular. Ensayos clínicos han mostrado que estos agentes disminuyen la inflamación sistémica y mejoran la función endotelial (2).

En términos de implicaciones terapéuticas, las estrategias de prevención primaria, como dietas ricas en polifenoles y bajas en proteínas animales, ofrecen una vía eficaz para reducir la producción de metabolitos tóxicos y proteger contra la inflamación crónica y el estrés oxidativo. En pacientes con condiciones establecidas como insuficiencia cardíaca, aterosclerosis o insuficiencia renal, intervenciones dirigidas a disminuir los niveles de indoxilsulfato y p-cresol pueden complementar los tratamientos convencionales, mejorando los resultados cardiovasculares.

Vitaminas

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la producción de vitaminas y cofactores esenciales para la salud cardiovascular. Entre éstas, se destacan la vitamina K2, el ácido fólico y la biotina, cuyas funciones abarcan desde la regulación de la calcificación arterial hasta el metabolismo de lípidos y carbohidratos. La disbiosis intestinal puede comprometer significativamente la síntesis de estas moléculas, aumentando el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

La vitamina K2, o menaquinona, es producida por bacterias como *Bacteroides*, *Escherichia* y *Enterococcus*, mediante la transformación de la vitamina K1 dietética en el colon. Su función principal es regular la calcificación arterial mediante la activación de la proteína Gla de la matriz (MGP), que inhibe la deposición de calcio en las arterias, previniendo la aterosclerosis y mejorando la elasticidad vascular. Sin embargo, condiciones inflamatorias intestinales pueden reducir la producción de menaquinonas, incrementando el riesgo de calcificación arterial y otras complicaciones cardiovasculares (7).

Dentro de las vitaminas del complejo B, el ácido fólico (B9) y la biotina (B7) también destacan por su influencia cardiovascular. El ácido fólico, sintetizado por bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el intestino delgado, es crucial para reducir los niveles de homocisteína, un factor de riesgo independiente para aterosclerosis y eventos cardiovasculares. Además, participa en procesos de metilación y síntesis de ADN. En casos de disbiosis, la disminución de estas bacterias eleva los niveles de homocisteína, exacerbando el riesgo cardiovascular (7). Por su parte, la biotina, producida por *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli* en el colon, regula el metabolismo de lípidos y carbohidratos, mejorando el perfil lipídico y reduciendo el riesgo de aterosclerosis.

Aunque la microbiota no produce directamente la vitamina D, influye significativamente en su metabolismo al regular la expresión del receptor de vitamina D (VDR) en el intestino. Esta interacción mejora la función endotelial y reduce la inflamación sistémica, protegiendo contra hipertensión y aterosclerosis. Sin embargo, la disbiosis disminuye la activación del VDR, reduciendo la efectividad de la vitamina D en la homeostasis del calcio y en la regulación de la inflamación cardiovascular (3).

Entre los cofactores relacionados con la microbiota, el ácido nicotínico (niacina) y el ácido pantoténico (B5) son esen-

ciales para la función cardiovascular. La niacina, sintetizada por géneros como *Propionibacterium* y *Bacteroides*, mejora el perfil lipídico al aumentar los niveles de colesterol HDL y reducir los de triglicéridos y LDL. Una microbiota desequilibrada puede disminuir su disponibilidad, afectando negativamente la bioenergética celular y el metabolismo cardiovascular (4). Por otro lado, el ácido pantoténico, producido por bacterias como *Lactobacillus plantarum*, es indispensable para la síntesis de coenzima A, esencial en el metabolismo de ácidos grasos y el suministro energético al corazón. La pérdida de *Lactobacillus* debido a disbiosis compromete la producción de este cofactor, afectando el metabolismo cardíaco bajo condiciones de estrés.

Las estrategias para optimizar la producción de vitaminas y cofactores incluyen la modulación de la microbiota intestinal. Una dieta rica en prebióticos, como inulina y fructooligosacáridos, fomenta el crecimiento de bacterias beneficiosas productoras de vitaminas del complejo B y K2. Ensayos clínicos han demostrado que los prebióticos aumentan la síntesis de ácido fólico y biotina, contribuyendo a la salud cardiovascular (3). Asimismo, la suplementación con probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, no sólo estimula la producción de estas vitaminas, sino que también mejora la regulación del VDR. Estudios en humanos han mostrado que los probióticos elevan los niveles plasmáticos de vitaminas y reducen los marcadores inflamatorios (7). En casos de disbiosis severa, estrategias avanzadas como trasplantes fecales o el uso de antibióticos selectivos pueden restablecer las poblaciones bacterianas productoras de vitaminas.

Conclusiones

La relación entre la microbiota intestinal y la salud cardiovascular revela de qué manera los metabolitos microbianos influyen profundamente en los procesos fisiopatológicos del sistema cardiovascular. Este campo emergente amplía la comprensión de las causas de las enfermedades cardiovasculares y abre la puerta a nuevos enfoques terapéuticos centrados en el equilibrio microbiano.

Los hallazgos actuales destacan tanto los efectos protectores como los perjudiciales de los metabolitos microbianos. Por un lado, los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares secundarios tienen un impacto positivo al regular el metabo-

lismo lipídico y glucémico, modular la inflamación y mejorar la función endotelial. Por otro, compuestos como el TMAO y los lipopolisacáridos están estrechamente relacionados con inflamación crónica, estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis, subrayando el impacto negativo que tiene la disbiosis intestinal en la salud cardiovascular.

Asimismo, vitaminas como la K2 y las del complejo B, junto con cofactores como la niacina y el ácido pantoténico, son esenciales en procesos metabólicos y vasculares. Estas moléculas contribuyen a prevenir la calcificación arterial y a mantener una función endotelial saludable. Sin embargo, una microbiota desequilibrada puede limitar su producción, exacerbando los riesgos metabólicos y cardiovasculares.

La disbiosis intestinal emerge como un factor central en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, al potenciar los efectos perjudiciales de ciertos metabolitos y limitar la síntesis de compuestos protectores. Esta alteración del equilibrio microbiano no sólo agrava condiciones preexistentes, sino que también incrementa el riesgo de desarrollar nuevas patologías cardiovasculares.

Frente a estos desafíos, las estrategias terapéuticas se centran en promover un microbioma saludable y en modular los efectos de los metabolitos microbianos. Dietas ricas en fibras fermentables y la incorporación de prebióticos y probióticos específicos han demostrado ser herramientas efectivas para estimular la producción de compuestos protectores y reducir los metabolitos nocivos.

Además, las terapias dirigidas a modular la microbiota, como el uso de “sinbióticos” y estrategias avanzadas para restaurar un equilibrio microbiano en casos de disbiosis severa, ofrecen un enfoque prometedor para la prevención y el tratamiento de estas afecciones. La integración de estas intervenciones con terapias cardiovasculares tradicionales tiene el potencial de mejorar significativamente los resultados clínicos, reforzando el impacto de un enfoque personalizado.

Un microbioma intestinal equilibrado es fundamental para la prevención y manejo de enfermedades cardiovasculares. Las estrategias basadas en la modulación del microbioma, complementadas con tratamientos convencionales, representan un camino prometedor hacia la mejora de la salud cardiovascular y el bienestar general.

Referencias bibliográficas

1. Zhou W, Cheng Y, Zhu P, Nasser M, Zhang X, Zhao M. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:5394096. Disponible en: <https://consensus.app/papers/implication-of-gut-microbiota-in-cardiovascular-diseases-zhou-zhou/cc55e0513ebb53eb918fdaf81cf62c81>.
2. Tang W, Kitai T, Hazen S. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120:1183-96. Disponible en: <https://consensus.app/papers/gut-microbiota-in-cardiovascular-health-and-disease-tang-kitai/29507e3818f7573198853a0d49e0eb15>.
3. Witkowski M, Weeks TL, Hazen S. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020; 127:553-70. Disponible en: <https://consensus.app/papers/gut-microbiota-and-cardiovascular-disease-witkowski-weeks/23727f2676595ffcb84a635dba2b766b>.
4. Miele L, Giorgio V, Alberelli M, De Candia E, Gasbarrini A, Grieco A. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17:1-7. Disponible en: <https://consensus.app/papers/impact-of-gut-microbiota-on-obesity-diabetes-and-miele-giorgio/d39021e8972f54c4abe4e65ece7b745d>.
5. Mutalub Y, Abdulwahab M, Mohammed A, Yahkub AM, Al-Mhanna SB, Yusof W, et al. Gut Microbiota Modulation as a Novel Therapeutic Strategy in Cardiometabolic Diseases. *Foods*. 2022; 11:2575. Disponible en: <https://consensus.app/papers/gut-microbiota-modulation-as-a-novel-therapeutic-strategy-mutalub-abdulwahab/e6a728c1b-13b5a488b1e5fa66ae705ec>.
6. Jie Z, Xia H, Zhong S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8:845. Disponible en: <https://consensus.app/papers/the-gut-microbiota-in-atherosclerotic-cardiovascular-jie-xia/150fa109f6b95096b2fda5ab67f1c566>.
7. Qian B, Zhang K, Li Y, Sun K. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:1059349. Disponible en: <https://consensus.app/papers/update-on-gut-microbiota-in-cardiovascular-diseases-qian-zhang/9a313e357468591ebf1291c521d6b071>.
8. Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sci*. 2018;214:153-157. Disponible en: <https://consensus.app/papers/interaction-between-gut-microbiome-and-cardiovascular-peng-xiao/42c7784d2fa356ac83221907314b4d92>.



AXEPIN

APIXABAN 2,5 - 5 MG

Anticoagulante
eficaz y seguro

- **Significativa reducción del riesgo de TVP/EP con menor riesgo de sangrado.**
- **Mayor reducción del riesgo de accidente cerebrovascular/embolia sistémica que warfarina.**
- **En el tratamiento de la TVP/EP eficacia comparable con enoxaparina y warfarina con menor tasa de sangrado.**



PRESENTACIÓN: Axepin 2,5 / 5:
60 comprimidos recubiertos.

AXEPIN 2,5 / 5 se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.

IOMA



pap
Programa de ayuda al paciente



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

**LOGRA
LAS METAS
LIPÍDICAS**

REOVEX

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 - 40



REOVEX 5



REOVEX 10



REOVEX 20



REOVEX 40

30 y 60

comprimidos recubiertos ranurados

30

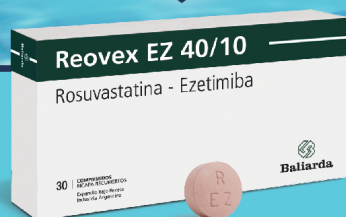
comprimidos recubiertos ranurados

MAYOR LOGRO DE LAS METAS LIPÍDICAS

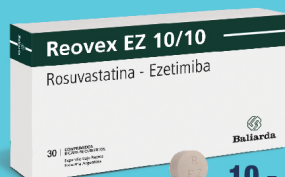
NUEVA
CONCENTRACIÓN
40/10

REOVEX EZ

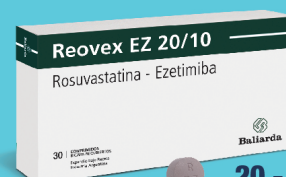
ROSUVASTATINA - EZETIMIBA



40 - 10



10 - 10



20 - 10

30 comprimidos bicapa recubiertos



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional facultado
para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores
y/o el público en general.



IOMA



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar