

Relación entre la microbiota del intestino y la tensión arterial

Relationship between intestinal microbiota and blood pressure

Dr. Alfredo Arredondo Bruce^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

Dr. Gustavo Guerrero Jiménez¹

Dr. Alfredo Arredondo Rubido¹ <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

¹Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Docente Amalia Simoni Argilagos. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: alfredoab.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se ha demostrado la asociación de los microbios intestinales *Firmicutes* y *Bacteroidetes* con la hipertensión arterial, inclusive en personas sensibles a la sal. Asimismo, la disminución de la microbiota por los antibióticos puede aumentar o disminuir la tensión arterial acorde a la influencia del genotipo. En este artículo se comunican algunos argumentos sobre el tema y, además, se explica cómo la función biológica de los probióticos también puede ser el resultado de modificaciones epigenéticas, relacionado, en parte, con el micro-ARN, y cómo los productos de la fermentación de los nutrientes por la microbiota pueden influir en la tensión arterial regulando el gasto energético, el metabolismo intestinal de las catecolaminas, el transporte iónico gastrointestinal y renal y, con ello, la sensibilidad a la sal. Por último, se concluye que el efecto beneficioso o deletéreo de la microbiota intestinal sobre la tensión arterial es una consecuencia de distintas variables, incluidas las genéticas y epigenéticas, así como el estilo de vida y el uso de antibióticos.

Palabras clave: hipertensión arterial; microbiota intestinal; probióticos; sensibilidad a la sal.

ABSTRACT

The association of *Firmicutes and Bacteroidetes* intestinal microbes with hypertension has been demonstrated, including people sensitive to salt. Also, the microbiota decrease due to antibiotics can increase or diminish the blood pressure according to the genotype influence. Some arguments on the topic are communicated in this work and, also, it is explained how the biological function of probiotics can also be the result of epigenetics modifications, related, to some extent, to the micro-RNA, and how the nutrients fermentation products due to microbiota can influence in blood pressure regulating the energy expense, intestinal metabolism of catecholamines and gastrointestinal and renal ionic transportation, and with it the sensibility to salt. Lastly, it is concluded that the beneficial or deleterious effect of intestinal microbiota on blood pressure is a consequence of different variables, including genetics and epigenetics variables, as well as lifestyle and use of antibiotics.

Key words: hypertension; intestinal microbiota; probiotics; sensibility to salt.

Recibido: 17/07/2018

Aprobado: 27/06/2019

Introducción

La tensión arterial está muy ligada a enfermedades mortales, con una relación directa y cuantitativa entre sus valores elevados y la mortalidad. De hecho, la hipertensión arterial es la mayor condicionante de la primera causa de muerte: las enfermedades cardiovasculares. La distribución gaussiana y la falta de una distribución bimodal definible de la tensión arterial sugieren que esta se encuentra regulada por un grupo complejo de genes entrelazados.^(1,2,3)

De igual forma, la variación de la tensión arterial está influenciada por la interacción de estos genes con factores epigenéticos y medioambientales.⁽³⁾ Por ello, se realizó una

revisión de la bibliografía actualizada, en importantes bases de datos biomédicas, acerca de la relación existente entre la microbiota intestinal y la tensión arterial en sujetos sensibles y no sensibles a la sal. Con esta se persiguió mostrar la interacción existente entre la microbiota del intestino con los factores genéticos y epigenéticos en la regulación de la tensión arterial y la sensibilidad a la sal.

Desarrollo

Como bien se ha definido, la hipertensión arterial (HTA) consiste en la elevación de la tensión arterial sistólica mayor de 140 mm de Hg y/o de la diastólica en más de 90 mm de Hg, lo cual se encuentra estrechamente relacionado con las mayores causas de muerte en el mundo actual; por ejemplo: las enfermedades cardiovasculares.⁽⁴⁾

Por otra parte, la sensibilidad a la sal se establece como la elevación de la tensión arterial (TA) entre 5-10 % en respuesta a la ingestión de NaCl (cloruro de sodio) y está asociada a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, aun cuando la TA no alcance los niveles de hipertensión. Asimismo, se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad es superior en pacientes hipertensos al igual que en aquellos con tensión normal sensibles a la sal. Más de 118 millones de norteamericanos presentan HTA o sensibilidad a la sal aumentada; entre 50 y 60 millones de 18 y más años son hipertensos y 58 millones son sensibles a la sal, en tanto, 26 millones son sensibles a la sal e hipertensos.^(1,5,6)

Internacionalmente se ha promocionado que una dieta alta en sodio es deletérea y una dieta baja en sodio está definida como parte de un estilo de vida saludable y de la base terapéutica en personas con hipertensión arterial. Sin embargo, la dieta baja en sodio puede aumentar la tensión arterial, junto a otras nefastas consecuencias; esto se conoce como sensibilidad invertida a la sal,⁽⁷⁾ aunque los mecanismos genéticos que llevan a tales efectos adversos y su relación con la “sal-resistente” y “sal-sensible” aún permanecen desconocidos.

La regulación a largo plazo de la tensión arterial se apoya en mecanismos renales y no renales. El control del sodio es un mecanismo esencial en la hipertensión y la

sensibilidad a la sal, lo que es causado por una regulación aberrante de las vías natriurética y antinatriurética. El sistema nervioso incluye los nervios renales y los sistemas simpático y parasimpático, muy relacionados con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vía de la endotelina y los receptores A de la endotelina, que son ejemplos de vía antinatriurética. Por otro lado, el sistema dopaminérgico renal es un importante regulador de la sal y la hipertensión arterial, de modo que las alteraciones de este sistema están muy relacionadas con las causas de HTA, incluida la obesidad.^(8,9,10)

Sin embargo, el tracto gastrointestinal está muy íntimamente integrado a la regulación global del equilibrio del sodio y de la tensión arterial, porque es el primer órgano expuesto al sodio ingerido. La inhibición del transporte de sodio gastrointestinal es considerada esencial en el tratamiento de sujetos hipertensos; es más, la microbiota del intestino puede modificar la expresión fenotípica de ellos.^(2,6,11)

De manera particular, las comunidades microbianas que componen el tracto gastrointestinal han sido denominadas como microbiota intestinal o comensal, cuya mayor parte reside en el intestino grueso y supera las cifras de 10^{12} a 10^{14} entidades.⁽²⁾ Estos microorganismos mantienen una relación simbiótica con el huésped, en la cual la microbiota contribuye a múltiples procesos fisiológicos del individuo y obtiene de este el entorno y los nutrientes que precisa para su supervivencia. La microbiota intestinal posee una función activa en la digestión y fermentación de carbohidratos, en la producción de vitaminas, en el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario de la mucosa gastrointestinal y en la defensa frente a microorganismos patógenos intestinales.^(2,3,10,12)

La microbiota intestinal está dominada en gran medida por las *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y en menor grado por las *Actinobacterias* y *Proteobacterias*, las cuales se mantienen en un proceso de adaptación constante como resultado de las modificaciones en el estilo de vida, por ejemplo, la dieta e incluso el ejercicio físico. La microbiota del intestino puede regular hasta 10 % de transcripción del huésped, especialmente lo relacionado con la inmunidad, la proliferación celular y el metabolismo, por lo cual puede presentar una función importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, incluso de la arteriosclerosis y la hipertensión arterial.^(13,14)

En ese orden de ideas, los ratones C57BL/6J Apoe^{-/-} hembras desarrollan cambios ateroscleróticos relacionados con el aumento del N-óxido de trimetilamina (TMAO, por las siglas del inglés *trimethylamine n-oxide*) luego de un trasplante microbiano fecal de los ratones C57BL/6J pronos a desarrollar aterosclerosis, con una dieta rica en colina. Los metabolitos tóxicos, como el sulfato de p-cresol, sulfato del indoxilo y TMAO, aparecen después de la fermentación de las proteínas de la microbiota del intestino. Los pacientes con enfermedad renal crónica muestran niveles elevados de TMAO en el plasma, lo que se deriva del metabolismo de la colina dietética, lecitina y L-carnitina, resultante de la acción de la microbiota intestinal. Es decir, que la elevación en el plasma de los niveles de TMAO se debe a la acción de la microbiota intestinal, dado que los genes tienen una función poco significativa en el control de los niveles de TMAO en los seres humanos.^(15,16)

Cabe destacar que la densidad de colonización de la microbiota intestinal puede alcanzar en el colon hasta 10^{11} microorganismos por gramo de contenido intestinal; de esta manera, la microbiota intestinal realiza o complementa una serie de funciones metabólicas necesarias para el desarrollo del organismo, entre las que se encuentran la recuperación de energía de la dieta, a través del uso de compuestos no digeribles (degradación de polisacáridos no digeribles de la dieta), y la regulación del almacenamiento de la energía obtenida, la síntesis de vitaminas esenciales e isoprenoides, la absorción de micronutrientes, la biotransformación de xenobióticos, la modulación (estimulación) del sistema inmunitario, la participación en el efecto protector de la barrera intestinal y la resistencia a agentes patógenos.^(17,18)

La diferenciación en la composición de la microbiota intestinal y su funcionalidad parece estar asociada a la dieta. Además, el sistema inmunitario posee una función significativa en modular la microbiota intestinal, tanto para proteger contra microorganismos patógenos, como para preservar la relación simbiótica entre hospedador y microbiota. De hecho, la colonización microbiana intestinal ha demostrado ser esencial en el crecimiento regular y la protección contra infecciones.⁽¹⁹⁾

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la microbiota intestinal actúan sobre la HTA a través del sensorio renal. Estos AGCC activan a dos proteínas G, unidas al receptor GPR41 (también conocido como el receptor 3 del ácido graso libre), el GPR43

(también conocido como el receptor 2 ácido graso libre) y el receptor olfatorio 78 (Olf78). El aumento de la tensión arterial causado por la producción de renina de la arteriola aferente inducida por los AGCC está mediado por el Olf78. Esto, a su vez, puede neutralizarse por la acción vasodilatadora del GPR43. Los AGCC, vía GPR43, también pueden suprimir la señalización de la insulina en los adipocitos, mejorando el metabolismo y, en parte, inhibiendo la acumulación de grasa en el tejido adiposo. En contraste, el GPR41 aumenta el gasto de energía con la estimulación del sistema nervioso simpático, lo que también lleva a un aumento en la tensión arterial.^(16,20)

Se considera que las dietas caracterizadas por una ingesta elevada de grasa y bajo contenido en fibra pueden contribuir a una disbiosis en la microbiota intestinal, lo que puede conducir a la reducción de la integridad de la barrera intestinal, con un consecuente aumento de la permeabilidad intestinal; ello posibilita el paso a la circulación sanguínea de lipopolisacáridos y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, que desencadenan la inflamación de bajo grado, la que se asocia a la HTA y la obesidad. Se ha establecido una correlación negativa muy significativa entre el número de bifidobacterias y el nivel de endotoxemia por lipopolisacáridos. Por otra parte, se ha observado que la promoción de dietas basadas en ingestas hiperproteicas para la pérdida de peso, causan una reducción muy desproporcionada del contenido en butirato. Dicha reducción metabólica se ha correlacionado con el descenso de *Roseburia spp*, *Eubacterium rectale* y *Bifidobacterium*.⁽²¹⁾

Como ya se mencionó, la inflamación crónica de bajo grado puede ser una causa y también una consecuencia de la HTA; la inflamación de bajo grado es el resultado de una reducción en la riqueza de los genes microbianos. En la embarazada la preeclampsia está asociada a la hipertensión arterial y la inflamación, debido a un desbalance en la microbiota intestinal. Los cambios en la proporción de la flora microbiana entre las *Firmicutes* y las *Bacteroidetes* se han usado como biomarcadores para valorar ciertas condiciones patológicas; así, se ha planteado que el aumento del ratio entre las *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se encuentra aumentado en ratas hipertensas y en ratas con HTA inducida por la angiotensina II, así como en un pequeño grupo de humanos con

hipertensión esencial. La administración por vía oral de minociclina, que normaliza el ratio de *Firmicutes/Bacteroidetes*, normaliza también la TA en dichos grupos.^(22,23)

Con referencia a lo anterior, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) interviene en la regulación de la microbiota del intestino y es un importante agente en el desarrollo de la inmunidad epitelial. Los *Lactobacillus* también producen un péptido biológicamente activo capaz de inhibir la enzima convertidora de la angiotensina 1 y la ACE2 mediante la disminución de la angiotensina 1-7, considerando que la enzima convertidora de la angiotensina 1 aumenta la TA mediante la producción de angiotensina 2.^(8,11,13,14)

El consumo de leche fermentada con *Lactobacillus* disminuye la TA en personas hipertensas; también, el efecto antihipertensivo de los arándanos puede deberse al *Lactobacillus* en el intestino. La administración por vía oral de leche agria a ratas hipertensas disminuye la TA sistólica. El glutamino de fenilacetilo es un metabolito microbiano intestinal que está negativamente asociado con la frecuencia del pulso y la TA sistólica. Un metaanálisis aleatorizado en seres humanos mostró que el consumo de probióticos disminuyó la TA sistólica y diastólica, con un mayor efecto si se toman, al menos, 10¹¹ unidades/colonia durante como mínimo 8 semanas, al igual que si se consumen especies múltiples de probióticos.^(4,24)

La función de las diferentes especies de la microbiota intestinal en la regulación de la TA necesita ser ordenada; por ejemplo, las ratas Dahl, tanto las resistentes como las sensibles a la sal, si usan una dieta alta en sal poseen más *Firmicutes* que *Bacteroidetes*, pero la proporción puede ser igual; esto guarda relación con el aumento del ratio entre *Firmicutes/Bacteroidetes* en ratas y seres humanos con HTA, inducido por la angiotensina 2. La cantidad de *Bacteroidetes*, sobre todo la familia de S24-7, y de bacterias de la familia *Veillonellaceae* del filo de *Firmicutes* son más altas en las ratas Dahl sensibles a la sal que en las resistentes. Cuando a las ratas Dahl sensibles a la sal se les administra contenido cecal, presentan elevación de la tensión arterial, y si les administra *Veillonellaceae* y acetato de heptanoate, disminuye la excreción de Na y la longevidad.⁽²¹⁾

Estos efectos no se encontraron en las ratas Dahl sensibles a la sal, alimentadas con una dieta pobre en sal o con antibióticos; por el contrario, las tensiones arteriales de las

ratas Dahl “sal-resistentes” con una dieta rica en sal no eran afectadas por el contenido cecal. No existe tampoco diferencia alguna en las secuencias de Olfr78 y Gpr41 y la TA de estos dos grupos de roedores. Sin embargo, el tratamiento antibiótico produce una reducción en la biomasa de la microbiota del intestino y la elevación de la tensión arterial en el grupo de Olfr78, pero no los ratones salvajes. Así, la influencia de la microbiota intestinal en la tensión arterial es modulada por rasgos genéticos.^(5,21)

Existen células enterocromafines con contenido de monoaminas en la mucosa y submucosa de diferentes porciones del estómago e intestino delgado. La microbiota intestinal puede influir en la función de las células enterocromafines de producir serotonina, dopamina y norepinefrina, conocidas como el cerebro de la microbiota intestinal, lo que puede mediar en la conducta del huésped, así como en la función renal, a través del reflejo gastrorrenal. Se ha informado que la ausencia de microbiota en el intestino de ratas aumenta la ansiedad y disminuye la producción de dopamina en la corteza frontal, el hipocampo y el cuerpo estriado, en respuesta a la tensión aguda. La secreción de norepinefrina también puede aumentar el crecimiento y la producción de factores de virulencia de bacterias gramnegativas.^(15,18,24,25)

Las ratas sin germen alguno sensitivas al estrés presentan una conducta anormal asociada al aumento de glucocorticoides y al ARNm (ácido ribonucleico mensajero), lo que disminuye la producción de dopamina en el hipocampo. Sin embargo, en las ratas BALB/c resistentes a la sal la administración por vía oral de antibióticos aumenta la conducta exploratoria, que no se debe a los cambios en los transmisores gastrointestinales, como la serotonina, norepinefrina y dopamina; por el contrario, en los ratones sin microorganismos patógenos había aumentado la producción de norepinefrina y dopamina en el cecum y colon.^(26,27)

Los factores dietéticos también pueden influir en las concentraciones de L-3, 4-dihidroxifenilalanina intestinal (L-DOPA), aunque el efecto de la microbiota intestinal en este proceso es aún desconocido. El uso de una dieta baja en sal por 2 semanas está asociado con el aumento de dopamina, pero con una disminución de los niveles de L-DOPA en la mucosa intestinal. Contrariamente, la ingestión elevada de sal aumenta los niveles tisulares de dopamina y L-DOPA sin cambios en las proporciones dopamina/L-DOPA. Se cree que el mejor mecanismo para el aumento en la producción de dopamina

renal originada por la carga de sal sea el resultado de la secreción de L-DOPA neural en la circulación. La dopamina producida en el riñón, que no se convierte en norepinefrina, es la causante de, al menos, 50 % de la excreción de sodio durante el estado de sodio elevado.^(23,24)

Sin embargo, la gastrina secretada por las células G del estómago y duodeno a la circulación puede ayudar en este proceso mediante la unión de la gastrina a los túbulos de la corteza renal en una mayor magnitud que otras enteroquinasas secretadas después de una comida. La gastrina, entonces, actúa sobre el receptor (receptor beta de la colecistoquinina) para aumentar la producción de dopamina renal, con lo cual se incrementa la captación tubular renal de L-DOPA. De esta forma la gastrina actúa sinérgicamente con los receptores renales D1 para inhibir el transporte de sodio, lo que facilita la excreción de una carga de sodio.^(16,18)

La microbiota del intestino no solo está influenciada por la nutrición y el ambiente, sino también por factores genéticos. Esta puede modificar la expresión fenotípica en ratones hipertensos con la supresión de la línea germinal *Slc26a6*, que actúa en el código del anión *Olfr78*, el que, a su vez, actúa sobre el codón del receptor olfativo o receptor 5 (*Tlr5*), un componente del gen del sistema inmunológico innato expresado en la mucosa intestinal. Se ha informado que los nutrientes dietéticos afectan el micro-ARN, la metilación y acetilación del ADN, con la consecuente afectación de la TA. Asimismo, se ha sugerido que la función biológica de los probióticos es consecuencia de una modificación epigenética.^(28,29)

Según se aludió previamente, el aumento de la tensión arterial y la reabsorción de sodio ocurren tanto en personas hipertensas como en aquellas con tensión arterial normal y es un factor predictivo de episodios cardiovasculares y mortalidad. Los mecanismos de sensibilidad a la sal no están aún bien delimitados; sin embargo, las alteraciones genéticas pueden determinar la respuesta de la TA a la ingestión de sodio.^(30,31,32)

El gen *G protein-coupled receptor kinase 4* (*GRK4*) es importante en la regulación de los receptores de dopamina y, como se expresó anteriormente, los receptores de dopamina son vitales en la regulación del transporte de sodio renal y la tensión arterial. El *GRK4*, el *GRK4 65 R>L* y las otras variantes del gen *GRK4* (*GRK4 142 A>V rs1024323*, *GRK4 486 A>V rs1801058*) dañan la función del receptor de la dopamina (los tipos 1 y 3) y causan

hipertensión arterial en el ratón transgénico, así como un incremento de la sensibilidad a la sal, lo que demuestra las variantes genéticas causales de la HTA y la sensibilidad a la sal.^(31,32)

La asociación genómica de banda ancha se ha identificado solo en 2 % de los diferentes genes que influyen en la variación de la TA. Sin embargo, se ha fracasado en la identificación del GRK4 y SLC4A5 entre los genes o variantes genéticas que producen HTA o sensibilidad a la sal.^(21,29)

La falta de una asociación genética con la hipertensión esencial, la hipertensión arterial en personas especialmente sensibles a la sal, la diabetes *mellitus* de tipo 2 y el síndrome metabólico, pueden indicar la importancia de las diferentes modificaciones genéticas como resultado de los factores epigenéticos, sobre todo de la influencia medioambiental, la dieta, incluida la sal, y la microbiota del intestino, que ayudan a conformar los factores epigenéticos; la sal puede aumentar el estrés oxidativo y la tensión oxidativa y puede influir en la epigenesis. La demetilasa 1 específica de lisina regula la metilación de la histona a los residuos de lisinas 4 y 9 y está relacionada con la hipertensión arterial en personas sensibles a la sal.^(32,33)

Conclusiones

Para dar por concluido, la microbiota intestinal puede controlar la hipertensión arterial por muchas vías, incluidas la dieta, la actividad física, los factores genéticos y epigenéticos. La influencia de esta microbiota en el huésped puede ser explicada parcialmente por la generación de ácidos grasos de cadena corta, que comprenden los beneficiosos (el acetato, butirato y propionato) y los no beneficiosos, como el lactato. Estos ácidos grasos de cadena corta actúan en los receptores de la superficie celular que regulan la tensión arterial. La microbiota intestinal también puede influir en el estado de inmunidad e inflamación, en el metabolismo y la proliferación celular, que pueden afectar la tensión arterial a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399-410.
2. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res*. 2015 [citado 12/05/2018];165:154–65. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S193152441400214X?returnurl=null&referrer=null>
3. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):937–59.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman W, Dennison-Himmelfarb CH, Handler L, et al. Evidence based-guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
5. Cowley AW, Nadeau JH, Baccarelli A, Berecek K, Fornage M, Gibbons GH, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension. *Hypertension*. 2012;59(5):899–905.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72.
7. He FJ, MacGregor GA. Salt and sugar: their effects on blood pressure. *Pflugers Arch*. 2015;467(3):577–86.
8. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(1):65-76.
9. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-23.
10. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2393–442.

11. Zhang MZ, Harris RC. Antihypertensive mechanisms of intra-renal dopamine. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(2):117–22.
12. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(2):79–95.
13. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut Novelty and Significance. *Circ Res*. 2017;120(2):312-23.
14. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96.
15. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, Bryan RM, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):96-104.
16. Rayner B, Ramesar R. The importance of G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) in pathogenesis of salt sensitivity, salt sensitive hypertension and response to antihypertensive treatment. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):5741-49.
17. Yang J, Villar VA, Jones JE, Jose PA, Zeng C. G protein-coupled receptor kinase 4: role in hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1148–55.
18. Chugh G, Lokhandwala MF, Asghar M. Altered functioning of both renal dopamine D1 and angiotensin II type 1 receptors causes hypertension in old rats. *Hypertension*. 2012;59(5):1029–36.
19. Basain Valdés JM, Valdés Alonso MC, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo Al. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *MEDISAN*. 2015 [citado 12/05/2018];19(12):1536-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013
20. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatsuma-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448–55.
21. Hartiala J, Bennett BJ, Tang WH, Wang Z, Stewart AF, Roberts R, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a

proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(6):1307–13.

22. La Rosa Hernández D, Gómez Cabeza EJ, Sánchez Castañeda N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr.* 2014 [citado 12/05/2018];86(4):502-13. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400011&lng=es

23. Coble JP, Grobe JL, Johnson AK, Sigmund CD. Mechanisms of brain renin angiotensin system-induced drinking and blood pressure: importance of the subfornical organ. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(4):238–49.

24. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):797.

25. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017 [citado 12/05/2018];5(1):14. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0222-x>

26. Yang T, Magee K, Malphurs W, Vickroy T, Zubcevic J. Microbial Metabolite, Butyrate, Increases Blood Pressure in Rodent Models of Hypertension. *FASEB Journal.* 2017;31(1 Suppl.):1011-22.

27. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *Mol Aspects Med.* 2013;34(4):883–901.

28. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015;165(1):154–65.

29. Marques F Z, Nelson E M, Chu P Y, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, Mackay CR. High Fibre Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation.* 2016;135(10):964-77.

30. Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2016;25(5):379-83.
31. Aguilar A. Hypertension: Microbiota under pressure. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):3.
32. Taylor WR, Takemiya K. Hypertension Opens the Flood Gates to the Gut Microbiota. *Cir Res*. 2017;120(2):249-51.
33. Liu F, Ling Z, Xiao Y, Yang Q, Wang B, Zheng L, et al. Alterations of Urinary Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension and/or Hyperlipidemia. *Front Physiol*. 2017;8:126.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).