

Relación entre la composición de la microbiota y la hipertensión arterial esencial. Una revisión narrativa

Relationship between microbiota composition and essential hypertension. A narrative review

Sebastián Rosario-Castro¹, Daniela Rojas-García²,
Isaura Pilar Sánchez³ 

Resumen. La hipertensión arterial esencial es una patología de alta prevalencia a nivel mundial, y uno de los determinantes más significativos para enfermedad cardiovascular. Por otra parte, se ha generado un gran interés por la microbiota del cuerpo, y la forma en que se ve alterada por factores tanto internos como externos, ocasionando disbiosis. En la actualidad se viene estudiando el efecto de la microbiota en diferentes enfermedades, entre ellas, la relación entre la microbiota y la hipertensión. En este artículo se hizo una revisión de la literatura, entre 2010 a 2021, con el objetivo de identificar la evidencia científica que sustenta la relación entre la composición de la microbiota y la hipertensión arterial esencial. Se encontró en muchos estudios que los hipertensos tenían una diversidad menor de la microbiota, en comparación con los grupos de control sanos. En los hipertensos se encontraron principalmente bacterias del género *Prevotella* y en el grupo control predominaba el género *Bacteroidetes*. Adicionalmente, se observó una disminución de *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Bifidobacterium* en el grupo de hipertensos. Existen varias técnicas de laboratorio para el reconocimiento de la población bacteriana del intestino, tales como la secuenciación de la subunidad de ARNr 16S, la secuenciación del genoma completo y la metagenómica de la microbiota. A pesar de que los estudios realizados sobre la relación microbiota e hipertensión concluyen que existe una relación significativa entre ambas, es necesario hacer más investigaciones en diferentes grupos poblacionales.

Palabras clave: hipertensión esencial, humanos, epidemiología, factores de riesgo, microbiota, inflamación, probióticos, prebióticos.

¹ Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia. E-mail: daniela.rojas.ga@gmail.com.

³ Bióloga, PhD en Biología. Grupo de Investigaciones Biomédicas Niremington, Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2023;27:65-79. <https://doi.org/10.36384/01232576.623>.

Recibido el 4 de noviembre de 2022; aceptado el 21 de diciembre de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2023[©].

Abstract. Essential arterial hypertension is a highly prevalent pathology worldwide and is one of the most significant determinants of cardiovascular disease. On the other hand, great interest has been generated in the microbiota of the body, and how it is altered by both internal and external factors, causing dysbiosis. Currently, the effect of the microbiota in different diseases is being studied, including the relationship between the microbiota and hypertension. In this article, a review of the literature was made, between 2010 and 2021, with the objective of identifying the scientific evidence that supports the relationship between the composition of the microbiota and essential arterial hypertension. It was found in many studies that individuals with high blood pressure had lower microbiota diversity compared to healthy control groups. In hypertensive patients, bacteria of the genus *Prevotella* were mainly found, while in the control group the genus *Bacteroidetes* predominated. Additionally, a decrease in *Faecalibacterium*, *Roseburia* and *Bifidobacterium* was observed in the hypertensive group. There are several laboratory techniques for the analysis of the intestinal bacterial population, such as 16S rRNA subunit sequencing, whole genome sequencing, and microbiota metagenomics. Despite the fact that the studies conclude that there is a significant relationship between microbiota and hypertension, it is necessary to do more research in different population groups.

Keywords: essential hypertension, humans, epidemiology, risk factors, microbiota, inflammation, probiotics, prebiotics.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) hoy en día se considera una de las enfermedades crónicas no transmisibles más importantes, ya que afecta diferentes órganos y sistemas produciendo un aumento en la morbimortalidad. Se define como el nivel de presión arterial en el cual los beneficios del tratamiento para la enfermedad superan los riesgos derivados de este. Las cifras para hipertensión se establecen cuando la PAS (presión arterial sistólica) y/o la PAD (presión arterial diastólica) son $\geq 140/90$ mmHg, respectivamente. Las estrategias de prevención de la enfermedad y promoción de la salud tienen un alto impacto en la población, ya que mantener la presión arterial (PA) en cifras inferiores, o en casos de hipertensos mantener cifras en metas, es el resultado de intervenciones en los es-

tilos de vida, alimentación saludable y balanceada, haciendo énfasis en la disminución de sodio, grasas y carbohidratos en la dieta; y si con esto no se logra una disminución de las cifras tensionales, se opta por sumar los medicamentos antihipertensivos [1-3].

Por otra parte, como se sabe, el cuerpo humano siempre mantiene una simbiosis con otros microorganismos, como bacterias, hongos y protozoos, esto con el fin de ayudarse mutuamente para sobrevivir. Estas interacciones se dan en diferentes partes del cuerpo, incluyendo piel, mucosas e intestinos. La densidad poblacional de los microorganismos varía por factores externos o internos, y al producirse un aumento desproporcionado de estos, se generan afectaciones ya sean locales o sistémicas, de forma directa o indirecta; esta última hace referencia a sustancias producidas por los

microorganismos que pueden llegar al sistema circulatorio, ocasionando cambios en su homeostasis [4-10].

En la actualidad se está estudiando el efecto, ya sea beneficioso o no, de los productos derivados de las bacterias en el cuerpo humano, como sucede con la relación entre la microbiota y la hipertensión [6,7,11,12]. En este artículo se hace una revisión de la literatura, entre 2010 a 2021, con el objetivo de identificar la evidencia científica que sustente la relación entre la composición de la microbiota y la hipertensión arterial esencial, respaldada en artículos que hayan estudiado dicha asociación y avances en el tema. Adicionalmente, se discuten las principales pruebas moleculares y de secuenciación para el estudio de microbiota en HTA.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliografía utilizando los términos DeCS (hipertensión esencial, enfermedades transmisibles, humanos, epidemiología, factores de riesgo, inflamación, microbiota) y MeSH (*essential hypertension, communicable diseases, humans, epidemiology, risk factors, inflammation, microbiota*) en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO, Google Scholar, ScienceDirect, páginas oficiales en temas de salud y mediante la técnica de bola de nieve, arrojando un resultado de 1.745 artículos, de los cuales 537 correspondían a Google Scholar, 207 a PubMed, 3 de SciELO, 973 de ScienceDirect y 25 obtenidos por bola de nieve.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión para la selección de los artículos: publicaciones de hipertensión esencial, microbiota, probióticos, prebióticos, artículos de revisión, artículos originales, período entre 2010 a 2021,

en español e inglés. Posteriormente se aplicaron los criterios de exclusión: publicaciones de estudios en gestantes, pacientes VIH/SIDA, diabetes, trasplantados, cáncer, consumo de esteroides e inmunomoduladores mayor a 1 mes, COVID-19, reportes de caso, cartas al editor, otro tipo de hipertensión no esencial, artículos sin acceso libre, estudios en niños y adolescentes y artículos que no estuviesen directamente relacionados con el tema. En primera instancia se hizo una selección excluyente por título de 1.582 artículos, dando un resultado de 163 artículos que pasaron a segunda instancia, de los cuales se excluyeron 90 en la lectura del resumen. En la revisión completa del texto fueron descartados 15 artículos, para una selección final de 58. Todos estos artículos y documentos fueron organizados de forma numérica en orden consecutivo y por base de datos en un documento de Excel, para un manejo óptimo de la información.

Aspectos generales de la HTA

La HTA es una enfermedad crónica no transmisible, donde los beneficios del tratamiento sobrepasan claramente sus riesgos, sus cifras la establecen si la PAS y/o PAD son $\geq 140/90$ mmHg, respectivamente [1]. Sin embargo, esta definición no siempre fue muy clara e históricamente se ha hablado de diferentes etiologías, valores, e inclusive tratamientos para esta enfermedad [3,13,14].

Según los valores resultantes de la toma de la presión arterial, se puede clasificar en: óptima, que corresponde a personas con PAS y/o PAD $< 120/80$ mmHg; normal, la cual se determina con valores de PAS/PAD entre 120 a 129 mmHg y 80 a 89 mmHg, respectivamente; normal alta, se determina en pacientes quienes tengan valores

de PAS entre 130 a 139 y de PAD entre 85 a 90 mmHg; HTA grado 1, para valores PAS/PAD de 140 a 159 mmHg y/o 90 a 99 mmHg, respectivamente; grado 2, en aquellas personas con cifras entre 160 a 179 mmHg para PAS y/o 100 a 109 mmHg para PAD; y, por último, grado 3 para todas aquellas cifras mayores o iguales a 180 mmHg y/o 110 mmHg en ambas mediciones [1]. Adicionalmente, también se puede realizar la clasificación por el momento en el que se presenta la HTA, y estas son definidas como HTA de bata blanca y enmascarada, siendo esta primera la persistencia de cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg, pero únicamente en el momento de la consulta médica, es decir, que una vez el paciente vuelve a la cotidianidad, estos valores regresan a la normalidad. Por otro lado, la HTA enmascarada se refiere a todos aquellos pacientes no tratados, en quienes durante la consulta médica las cifras tensionales se encuentran normales, pero fuera de esta, es decir, en la cotidianidad, poseen cifras tensionales correspondientes a HTA [1,14].

Una vez teniendo clara su clasificación, es importante determinar que es una enfermedad sin manifestaciones clínicas específicas y con una amplia gama de síntomas en los que se pueden encontrar *tinnitus*, cefalea, visión borrosa, mareo, síncope o epistaxis; sin embargo, la mayoría de las personas que padecen esta enfermedad son asintomáticas, y es por esto que se conoce como una enfermedad silenciosa [14], lo que explica también que su diagnóstico se realice de manera tardía en muchas ocasiones, debido a que los pacientes no consultan tempranamente, sino que lo hacen en el momento en el que se manifiestan síntomas de las complicaciones, como dolor torácico, pérdida del estado de conciencia, disartrias, claudicación intermitente, palpita-

nes, edema, y se han descrito inclusive síntomas como polaquiuria y poliuria [1]; sin embargo, para evitar que esto suceda, las guías diagnósticas son enfáticas en realizar medidas de tamización, consiguiendo así un diagnóstico más temprano [14].

El diagnóstico de la HTA puede realizarse de tres formas [1], primero, por medio de la medición convencional de la PA en la consulta médica, la cual se realiza con tomas seriadas de la presión arterial y siguiendo los lineamientos de la adecuada toma de esta [1,14]; el segundo método es por medio de un dispositivo especialmente diseñado para tomar la PA cada 15 a 30 minutos durante 24 horas, el cual es colocado en el brazo del paciente y se le conoce como monitorización ambulatoria de la PA (MAPA); por último, el tercer método utilizado se conoce como automedida de la presión arterial (AMPA), la cual se realiza con tensiómetro convencional de manera ambulatoria, en la que el paciente es el encargado de tomarse la medida de la PA al menos por 3 días, y preferiblemente durante 6 a 7 días consecutivos antes de cada consulta, con dos tomas en la mañana y dos en la noche, con un intervalo entre tomas de 1 a 3 min [14,15].

La PA elevada o no controlada genera cambios en la estructura y función de los vasos sanguíneos y del corazón [15], estos cambios o daños son inducidos comúnmente cuando la HTA es de larga duración o cuando es severa, sin embargo, desde sus inicios tempranos o formas leves pueden verse cambios orgánicos [1], aumentando el riesgo cardiovascular y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (hipertrofia ventricular izquierda, accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio) [15], enfermedad renal crónica, alteraciones en la retina (hemorragias

en llama, papiledema o glaucoma), coagulación intravascular diseminada, encefalopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca, muerte, daño endotelial [1,14,16,17], y compromiso de la inmunidad de quienes la padecen secundaria al daño de este último [18].

Epidemiología de la HTA

La HTA hace parte de una de las problemáticas en salud más importantes, debido a que posee una alta prevalencia, morbimortalidad y carga para los estados [19], por lo que se ha convertido en objetivo de estrategias de salud pública [19,20], las cuales están encaminadas a prevenir los factores de riesgo más característicos, como la edad avanzada, los malos hábitos en el estilo de vida y el sobrepeso [21]; estas son situaciones que se están incrementando, y por ende, aumenta la incidencia y la prevalencia de la HTA, lo que se evidenció en el 2015 cuando se tuvo una prevalencia mundial estimada entre 30 % a 45 % [1], la cual fue mucho más alta en países no desarrollados, afectando más a los hombres y con edades superiores a 60 años [22]. Adicionalmente, fue atribuible a esta causa un tercio de las muertes de origen cardiovascular, y se determinó como uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares [22,23].

En el continente americano, la prevalencia no es ajena a la situación mundial, puesto que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) determinó que la HTA afecta entre el 20 % al 40 % de la población adulta de la región, lo que se traduce aproximadamente en 250 millones de personas afectadas por esta patología y aproximadamente 1,6 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares, entre las que

se encuentra la HTA [24]. Por otra parte, en Colombia para el año 2015, se registró que aproximadamente 4 de cada 10 adultos tenían HTA, y casi la mitad de ellos no sabían que tenían esta patología, siendo los departamentos con mayor prevalencia para el mismo año, Antioquia, Norte de Santander y Risaralda con 10,15 %, 10,47 % y 10,75 %, respectivamente. Estos valores venían en aumento desde el 2011, aproximadamente en un 26 %; además, se estimó que 1 de cada 3 adultos que eran diagnosticados, no conseguían mantener o alcanzar metas de cifras tensionales, a pesar de las estrategias no farmacológicas y farmacológicas para el control de esta enfermedad [25].

Fisiopatología de la HTA

En el desarrollo de la HTA intervienen múltiples factores como son la inervación de los vasos sanguíneos, la producción y circulación hormonal, algunos fenómenos renales y otros vasculares, que fisiológicamente se encuentran relacionados principalmente con el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica [26], los cuales a su vez dependen del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, y esta última se relaciona con la estructura vascular en compañía del componente endotelial [26], el cual se afecta tanto estructural como funcionalmente, y experimenta cambios como la apoptosis de células de la pared muscular, hipertrofia y, por último, una remodelación celular, generando disfuncionalidad y llevando a una alteración en el papel que el endotelio tiene en la migración y señalización de células en la inflamación [27]. Esta función endotelial ha sido estudiada en la HTA por mucho tiempo, aproximadamente desde hace 50 años, y se ha determinado que hay una inflamación crónica [28].

La inflamación crónica generada por la HTA, se produce por la lesión tisular que está involucrada en diferentes fases de esta etapa [21], celularmente se genera una migración y liberación de los leucocitos y citoquinas, y se ha descrito una activación en los factores del complemento como el C5 y el C3, lo que puede perpetuar la inflamación [29,30]. Sin embargo, este mecanismo en algún momento puede producir una tolerancia, o inclusive se ha descrito en la literatura que algunos factores ambientales pueden generar una alteración en la inmunidad, y por ende en la inflamación, que afecta de forma deletérea la salud del individuo [21,23,31].

Microbiota humana

La microbiota es definida típicamente como la comunidad de microorganismos (taxonomía) que ocupan un hábitat específico, y el microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus elementos genómicos y sus metabolitos en un nicho ecológico, lo cual determina la función e influencia que tienen dichos microorganismos dentro de este hábitat, es decir, la capacidad de interactuar con su medio [32]. La gran mayoría de seres vivos poseen una microbiota, y los humanos no son la excepción, sin embargo, es un tema que solo ha sido objetivo de investigación experimental durante la última década, ya que se ha evidenciado el impacto fisiológico y/o patológico en la salud y en la enfermedad de los humanos [10].

La microbiota se encuentra en diferentes partes del cuerpo humano como la piel, orificios, mucosas, pulmones y tracto gastrointestinal (TGI), en proporciones según algunos textos de 1:1 y según otros de 1:1,3 con relación a la cantidad de células que existen en el cuerpo humano. Esta interacción

se da desde el desarrollo intrauterino, teniendo un aumento exponencial inmediatamente al tener paso por el canal del parto e iniciando la lactancia materna, siendo esta la primera fuente de probióticos en la vida. Mientras el individuo se va desarrollando, la microbiota se va modificando por factores externos como la alimentación, enfermedades, uso de antibióticos, ejercicio, sedentarismo y envejecimiento [4-10]. Gracias a esto, la microbiota que se encontraba al inicio, refiriéndose al TGI, se va modificando por microorganismos más resistentes que buscan una adaptación al medio en donde se encuentra, sometida a los factores ya mencionados. En este contexto, algunos estudios dan evidencia de los hallazgos relacionados con los cambios en la microbiota inducidos por diferentes factores. Por ejemplo, en personas mayores de 60 años, se encontró asociada a la edad una reducción de la diversidad de la microbiota con variabilidad interindividual, caracterizada por un aumento de *Bacteroidetes* y *Enterobacteriaceae*, y una disminución de la microbiota no patogénica [7]. Estos hallazgos parecen contribuir con cambios en los procesos de envejecimiento y enfermedades relacionadas. Por otro lado, en un estudio se demostró que el ejercicio tiene un impacto en los cambios de la microbiota; es así como en deportistas de alto rendimiento, se observó una alta diversidad de la microbiota relacionada con la ingesta de proteína, en comparación con controles sedentarios [7].

Por otra parte, en las personas obesas se evidenció un aumento de *Firmicutes*, demostrando que las personas con hábitos alimenticios poco saludables presentan una alteración de la microbiota. Haciendo referencia a la dieta, si esta es alta en proteína vegetal, se ha observado una disminución

de *Bacteroides*, y un aumento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* [7,33]. Por su parte, el consumo de grasas saturadas parece aumentar los recuentos de la microflora anaeróbica total y de la población de *Bacteriodes*, *Bilophila* y *Enterobacteriaceae*, con disminución de *Bifidobacterias*, entre otros cambios [34,35], causando disbiosis (pérdida del equilibrio entre las células de un organismo humano y las células bacterianas), deterioro de la función de la barrera intestinal y endotoxemia metabólica [35]; por el contrario, los ácidos grasos insaturados protegen la microbiota intestinal, ya que tienen un potencial antiinflamatorio, estimulando el crecimiento de *Bifidobacterias*. Se observa también un efecto beneficioso con el consumo de carbohidratos no digeribles como fibras y almidones resistentes, llamados prebióticos, que viajan al intestino grueso donde son fermentados por los microorganismos residentes, lo que resulta en la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son cruciales para mantener un sistema intestinal saludable. La disminución de la PA en la hipertensión sistólica aislada, se ha atribuido a la capacidad de los AGCC para reducir los niveles de colesterol [7,36-38]. Todos estos hallazgos ponen en evidencia que la dieta es un factor muy importante en la composición de la microbiota y que por consiguiente, gracias a la simbiosis, también tiene un rol determinante en el huésped [6].

La mayor población bacteriana que se encuentra en el TGI cuando la simbiosis es estable y en buen estado, son los *Bacteroides* y *Firmicutes* en un 90 %, y en cantidades más pequeñas se encuentran *Actinobacterias*, *Proteobacterias*, *Verrucomicrobios*, *Arqueas* y virus [3,5,8,39-41]. Estas poblaciones de microorganismos permiten un buen funcionamiento del TGI, ya que

al producirse algún cambio por mínimo que sea, se ven afectaciones tanto locales como sistémicas. Dentro de las locales, y que se generan en la masa del intestino delgado, está la alteración de las mucinas y vellosidades, la disminución del peristaltismo intestinal, y la reducción de la superficie de la mucosa, en tanto que en el intestino grueso, se da el deterioro de la absorción de agua; siendo todas estas alteraciones el resultado de la disbiosis [4,5]. Por otro lado, como se mencionó, las bacterias son supremamente importantes al ser responsables de degradar los carbohidratos no digeribles, que luego de su degradación sirven como alimento de las bacterias que se encuentran allí. Gracias a esto, se da el 70 % del aporte energético para el crecimiento y diferenciación celular bacteriana, y el 9 % es tomado como aporte energético para las funciones fisiológicas del individuo. Las sustancias que son producidas, en su mayoría son acetato, propionato y butirato en proporciones 60:25:15, respectivamente. En relación con los cambios sistémicos, se han descrito alteraciones en la inmunidad, disminución de la activación de ácidos biliares, vitaminas, vía de colesterol y lipogénesis, así como disminución en la producción de AGCC y su efecto antiinflamatorio [4,5,7-9,39-43].

Otro aspecto relevante que se ha asociado con modificaciones en la composición de la microbiota son los estilos de vida de las personas, ya que su cambio influye en el organismo gracias a la interacción que las bacterias de la microbiota tiene con las células humanas que están a su alrededor, propiciando diferencias fisiológicas en el desarrollo, nutrición y en vías metabólicas humanas. En este sentido, cuando se da una alteración de la microbiota normal y se genera una disbiosis, conlleva al de-

sarrollo de enfermedades como obesidad, diabetes, asma, enfermedades reumáticas y gastrointestinales e hipertensión [4,5,40,44]. Es así como se da una conexión entre los estilos de vida y la microbiota, contribuyendo al mecanismo fisiopatológico de diferentes enfermedades.

Relación entre microbiota e hipertensión

De acuerdo con el interés y propósito de este artículo de revisión, se pone en contexto el conocimiento adquirido acerca de la relación entre la composición de la microbiota y la hipertensión esencial en humanos. Sin embargo, es de considerar los hechos históricos que se realizaron inicialmente en modelos animales para introducirnos en los hallazgos en humanos. La primera persona registrada que se interesó en la interacción de las bacterias intestinales y la HTA fue Honour en 1982, quien después de realizar un gran número de estudios en ratas, encontró que los antibióticos disminuían la hipertensión provocada por los esteroides [7,44,45].

Un artículo de revisión que incluyó, entre otros, un estudio de cohorte de 7 pacientes hipertensos y 10 controles sin HTA, mostró que la población bacteriana en el primer grupo era menos diversa que la del grupo control, orientando a la relación de la HTA y la microbiota [7]. Por otro lado, Li y colaboradores [46] compararon muestras fecales de 56 prehipertensos, 99 hipertensos *de novo* o no tratados y 41 no hipertensos. Los resultados revelaron que los hipertensos tenían una diversidad menor de la microbiota en comparación con el grupo control sano, y en ellos se encontraron dos tipos principales de bacterias; en los hipertensos bacterias del género *Prevotella*, y en el

grupo control predominaba el género *Bacteroidetes*. Adicionalmente, se observó una disminución de *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Bifidobacterium* en el grupo de hipertensos. Estos resultados sugirieron que las personas que presentaban aumento de este grupo bacteriano no simbiótico (*Prevotella*), siempre presentaban cifras tensionales elevadas, proponiéndose la valoración de la microbiota en muestras fecales como un método para identificar personas con riesgo de desarrollar HTA.

Por su parte, en un estudio en donde se evaluó la composición de la microbiota en placa subgingival en 653 pacientes del norte de Manhattan, con una edad mayor o igual a 55 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, se demostró que las bacterias predominantes que provocaban periodontitis eran *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*; y consecuentemente, los pacientes que tenían estos grupos bacterianos presentaban un aumento de la PA [47], afianzando aún más el concepto de que la microbiota está relacionada con la HTA, y lográndose con esto demostrar cómo la alteración de la microbiota puede afectar otro tipo de mucosa diferente a la del TGI [9,11]. Otro estudio realizado en 54 personas con una edad media de 39,75 años, donde compararon pacientes con obesidad mórbida no hipertensos e hipertensos, reveló que la edad junto con la presencia de hipertensión se asoció con la periodontitis; esta relación da a entender que las afectaciones sistémicas también producen cambios que favorecen la alteración de la microbiota, en este caso en la boca [12].

Para entender la relación evidente entre la alteración de la microbiota y la hipertensión, es necesario conocer

los mecanismos moleculares que subyacen entre los microorganismos y/o sus productos y la respuesta fisiológica del individuo. Existe un eje cerebro-intestino-médula ósea que actúa con actividad simpática en la médula ósea, promoviendo la movilización de las células madre hematopoyéticas que podrían migrar al TGI, contribuyendo con la inflamación local y varias respuestas inmunes. Esta migración de las células madre hematopoyéticas podría aumentar a su vez la respuesta simpática, haciendo que se aumente la presión arterial sistémica [4].

Por otra parte, los receptores acoplados a proteínas G (RAPG), los cuales incluyen Gpr41, Gpr43, Gpr109a y Olfr78 son regulados por los AGCC producidos por la microbiota. Específicamente, el receptor Olfr78, que se encuentra en la arteriola aferente renal, es activado por los AGCC, haciendo que se produzca renina, la cual como bien se sabe, genera un incremento de la PA, pero cabe aclarar que este último receptor tiene una menor afinidad a los AGCC, en comparación con los otros [40,43,47,48]. Por el contrario, el Gpr43 y el Gpr109, que se expresan en células de músculo liso de pequeños vasos de resistencia, al ser activados, promueven la vasodilatación, y por ende, la disminución de la PA. Es de anotar que las diferentes bacterias metabolizan los polisacáridos en AGCC de forma específica, lo cual puede significar, por ejemplo, que con una abundancia en bacterias productoras de butirato, se observe una menor PA en mujeres gestantes con obesidad [49]. Otro mecanismo propuesto que explica la relación entre la microbiota y la HTA, es que la disbiosis favorece la oxidación de la LDL (del inglés, *Low Density Lipoprotein*), generando citoquinas proinflamatorias que conducen al aumento del estrés oxidativo, que a su vez, induce un incremento

de las LDL oxidadas (oxLDL). Estas últimas propician la disminución del óxido nítrico (ON) y elevación de la endotelina-1 (ET-1), ocasionado vasoconstricción [4,42,48] (**figura 1**).

Finalmente, en estudios se ha demostrado que los *Lactobacillus* ingeridos por leche fermentada producen un péptido que es capaz de inhibir la angiotensina 1 y la enzima convertidora de angiotensina 2, generando una disminución de la PA en personas hipertensas [40]; entendiéndose que según la población de microorganismos que se encuentre en la microbiota del cuerpo humano, se puede generar un cambio en la PA, ya sea hacia su incremento o disminución.

Pruebas moleculares y de secuenciación para el estudio de microbiota en HTA

Las pruebas de biología molecular han revolucionado la práctica en la microbiología, con énfasis en el estudio de la microbiota humana, tanto en la salud como en la enfermedad. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas de laboratorio que resaltan la gran importancia del reconocimiento de la población bacteriana que reside en el intestino, para plantear un futuro diagnóstico y posible seguimiento de la HTA. Estas técnicas incluyen la secuenciación de la subunidad de ARNr 16S, la secuenciación del genoma completo y la metagenómica de la microbiota [51].

La secuenciación del gen *ARNr 16S* ha sido la primera herramienta molecular aplicada al estudio de la microbiota humana, da una descripción cuantitativa de las bacterias presentes en una mezcla biológica compleja, que permite la investigación de comunidades enteras y la identificación de los miembros

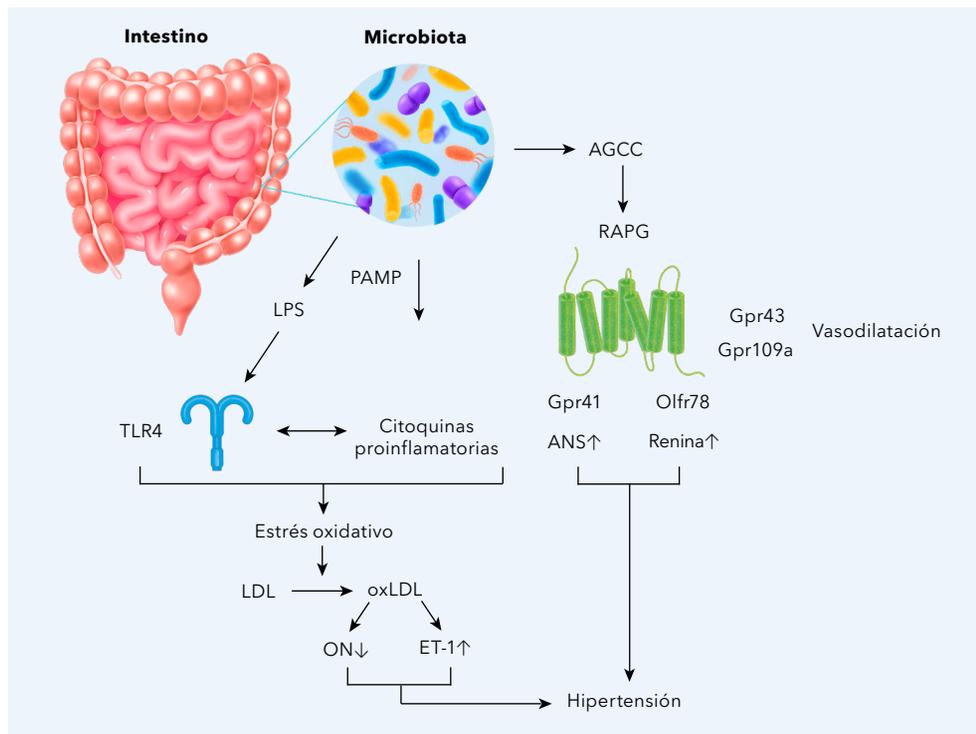


Figura 1. Microbiota intestinal y posibles mecanismos de la hipertensión. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), incluidos el acetato, el propionato y el butirato, solo se derivan de la digestión de la fibra dietética por parte de la microbiota intestinal, y pueden ser absorbidos en el torrente sanguíneo del huésped. Los AGCC pueden estimular las vías de regulación asociadas a los receptores acoplados a la proteína G (RAPG), incluyendo el Gpr41 para aumentar la actividad nerviosa simpática (ANS), y el Olfr78 para aumentar la secreción de renina, elevando la presión arterial (PA). Esto puede ser contrarrestado por el Gpr43 y Gpr109a que inducen vasodilatación. Si la homeostasis intestinal falla, la disbiosis puede producir citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo, con aumento de los radicales libres, que pueden oxidar las lipoproteínas de baja densidad (oxLDL). Especialmente, el lipopolisacárido (LPS) es un componente de la pared celular de las bacterias Gram negativas que actúa como patrón molecular asociado a patógenos (PAMP), a través de la señalización por el receptor tipo *tol* 4 (TLR4), que aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias. Los niveles altos de oxLDL conducen a un aumento de la PA con disminución del óxido nítrico (ON) y aumento de la endotelina-1 (ET-1). Tomado y adaptado de [50].

que la conforman [52]. El gen *ARNr 16S* consta de regiones conservadas y variables; estas últimas permiten la discriminación entre los diferentes microorganismos. El método para analizar el gen *ARNr 16S* es la PCR, usando cebadores universales dirigidos a las regiones conservadas y diseñados para amplificar una gama tan amplia

de microorganismos diferentes como sea posible [51]. Un estudio realizado mediante esta técnica, evaluó la asociación entre la microbiota intestinal y los índices clínicos de hipertensión e hiperlipidemia. Se evaluaron 35 géneros bacterianos principales en cada grupo, y se demostró que el aumento de *Lactococcus*, *Alistipe* o *Subdoligranulum*

se correlacionó positivamente con las medidas de presión sistólica o diastólica en los pacientes hipertensos. Además, el incremento de *Megasphaera* o *Megamonas* en pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo, se correlacionó positivamente con las medidas de presión sistólica. En el grupo de hiperlipidemia, algunos de los 35 géneros evaluados se correlacionaron con niveles de colesterol total, triglicéridos y niveles de glucosa en sangre [53].

La secuenciación del genoma completo es la base para comprender la función de un microorganismo. Hoy en día es posible realizar mapeo de todos los genes que caracterizan un grupo particular de organismos (pangenomas), mediante la secuenciación de los genomas completos a partir de diferentes fuentes. Así mismo, permite inferir cómo la patogenicidad evoluciona dentro de linajes de microorganismos que incluyen tanto patógenos como no patógenos [51].

Por último, los análisis metagenómicos consisten en la secuenciación directa del ADN extraído de la comunidad de microorganismos y combina elementos de las dos metodologías anteriores, además, otros microorganismos como fagos y virus también pueden ser evaluados. La identificación de microorganismos es mucho más precisa en comparación a la secuenciación del gen *ARNr 16S* [51]. Las técnicas de secuenciación de última generación son muy útiles para el análisis de genes de todos los microorganismos presentes en una muestra compleja, incluso aquellos que son raros dentro de la comunidad de microorganismos, y que por otros métodos implicarían altos costos. La secuenciación metagenómica de escopeta (SMS, del inglés, *Shotgun Metagenomic Sequencing*) ha acelerado la investigación científica en áreas como la

diversidad genética y funcional de las comunidades microbianas asociadas al huésped, predicción y anotación de genes, interacciones huésped-microorganismo y mecanismos de enfermedad basados en la microbiota [54-57].

En este contexto, se ha estudiado la participación de la microbiota en pacientes con HTA, usando pruebas de secuenciación, y se ha encontrado que la diversidad Alpha, definida como la medida cuantitativa de la diversidad de microorganismos, disminuye significativamente en hipertensión, prehipertensión, preeclampsia e hipertensión arterial pulmonar. Los resultados de este estudio en particular, realizado por Guo y colaboradores [52], mostraron que la medida de presión sanguínea fue inversamente proporcional al índice de diversidad Alpha. Además, se demostró depleción de microorganismos productores de AGCC y un sobrecrecimiento de algunos miembros de *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*. Así mismo, los niveles disminuidos de AGCC en plasma, se correlacionaron con un aumento en materia fecal [52].

Por otra parte, un estudio caracterizó el microbioma intestinal de 60 pacientes con hipertensión primaria y 60 controles sanos pareados por edad, sexo y peso corporal mediante SMS. Los resultados mostraron disbiosis marcada en los pacientes, con reducción de la diversidad y desplazamiento de la composición de la microbiota. Los análisis de asociación del metagenoma, revelaron una distribución diferencial de 53.953 genes de microorganismos en los pacientes y los controles. Estos genes pudieron agruparse en 68 *clusters*, representando especies de bacterias. En cuanto a bacterias patogénicas oportunistas como *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp. y *Parabacteroides merdae*, se encontraron en el microbio-

ma de los pacientes hipertensos, a diferencia de los controles sanos, donde hubo un aumento de microorganismos productores de AGCC como *Roseburia* spp. y *Faecalibacterium prausnitzii*. En términos funcionales, se evidenció que el microbioma de los hipertensos presentó una alta actividad de transporte de membrana, biosíntesis de lipopolisacárido y degradación de esteroides, mientras que los controles sanos presentaron un alto metabolismo de aminoácidos, cofactores y vitaminas. Así mismo, se lograron establecer marcadores para demostrar el potencial de la microbiota intestinal en la predicción de la hipertensión [56].

En Colombia, algunos laboratorios ofrecen pruebas de cultivo y metagenómicas para el estudio de funcionalidad del microbioma intestinal [58]. Todos estos resultados de pruebas para estudiar el microbioma intestinal son promisorios para establecer en un futuro relaciones de causalidad entre la hipertensión y alteraciones en la estructura y función de la microbiota, que permitan prospectos no solo de tratamiento, sino además estrategias de prevención de la hipertensión basadas en microorganismos.

Conclusiones

A pesar de que se han realizado estudios en humanos que investigan la relación entre microbiota e hipertensión, y concluyen que existe una relación significativa entre ambas que es causada por la disbiosis, y a su vez generada por factores externos o internos, es necesario hacer más investigaciones en diferentes grupos poblacionales, ya que las evidencias que se tienen en la actualidad son reducidas. De comprobarse que la microbiota patógena podría ser un grupo común y establecido

en pacientes hipertensos, permitiría considerar pruebas en heces como método de tamización o confirmatorio para el diagnóstico de la hipertensión arterial esencial, y muy posiblemente se enfocarían tratamientos antihipertensivos dirigidos a la recuperación de esta simbiosis.

Referencias

1. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001940>.
2. **Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H.** Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:677-686. <https://doi.org/10.1681/asn.2015050562>.
3. **Canale MP, Noce A, Di Lauro M, Marrone G, Cantelmo M, Cardillo C, et al.** Gut dysbiosis and western diet in the pathogenesis of essential arterial hypertension: A narrative review. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13041162>.
4. **Vallianou NG, Geladari E, Kounatidis D.** Microbiome and hypertension: where are we now? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2020;21:83-88. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000000900>.
5. **Felizardo RJ, Watanabe IK, Dardi P, Rossoni LV, Câmara NO.** The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res* 2019;141:366-377. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.019>.
6. **Battson ML, Lee DM, Weir TL, Gentile CL.** The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem* 2018;56:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.010>.
7. **Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM.** Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates

- blood pressure. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:20-32. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.120>.
8. **Álvarez J, Fernández-Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz-de Pipaon M, et al.** Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44:519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>.
 9. **Mercedes D.** Microbiota intestinal nutrición y salud. *Tendencias en Medicina* N° 57. Montevideo, Uruguay: Farmanuario; 2020. Acceso 18 de agosto de 2022. Disponible en https://issuu.com/farmanuario/docs/tendencias_en_medicina_n_57_uruguay/s/12214945.
 10. **Moreno-del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J.** Microbioma humano. *Rev Fac Med* 2018;61:7-19. <https://doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02>.
 11. **Pevsner-Fischer M, Blacher E, Tatirovsky E, Ben-Dov IZ, Elinav E.** The gut microbiome and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:1-8. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000293>.
 12. **Foratori-Junior GA, Máscoli LS, Marchese CC, Orenha ES, Sales-Peres SH.** Association between arterial hypertension and periodontal status in morbidly obese patients who are candidates for bariatric surgery. *Int Dent J* 2021;71:242-249. <https://doi.org/10.1111/ijdj.12625>.
 13. **Kotchen TA.** Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011;58:522-538. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.177766>.
 14. **Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH).** Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:e160-161.e178. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.005>.
 15. **World Health Organization (WHO).** Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Volumen 2. Manual de instrucciones. Washington, D.C: OPS, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 2003. 10a edición. Acceso 15 de octubre de 2022. Disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/6283>.
 16. **Sauza-Sosa J, Cuéllar-Álvarez J, Villegas-Herrera K, Sierra-Galán L.** Aspectos clínicos actuales del monitoreo ambulatorio de presión arterial. *Arch Cardiol Mex* 2016;86:255-259. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.004>.
 17. **Gamboa AR.** Fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Acta Med Peruana* 2006;23:76-82.
 18. **Prat H, Araos P, Michea L.** La inflamación en la hipertensión arterial, mecanismos de producción e implicancias terapéuticas. *Rev Med Chile* 2021;149:255-262.
 19. **Götzinger F, Kunz M, Lauder L, Böhm M, Mahfoud F.** Arterial hypertension - clinical trials update 2022. *Hypertens Res* 2022;45:1140-1146. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00931-2>.
 20. **Sandoya E, Torres F, Rivedieu F, Machado F, Núñez E.** Situación de la hipertensión arterial a nivel público y privado. *Rev Urug Cardiol* 2016;31:e6.
 21. **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Información general sobre la hipertensión en el mundo. Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. Día mundial de la salud 2013. Ginebra, Suiza: OMS; 2013. Acceso 13 de octubre de 2022. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf;jsessionid=5288364499C9D6B5623F76C6DB6F5E90?sequence=1.
 22. **Mills KT, Stefanescu A, He J.** The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>.
 23. **Anders HJ, Baumann M, Tripepi G, Mallamaci F.** Immunity in arterial hypertension: associations or causalities? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1959-1964. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv057>.
 24. **Organización Panamericana de la Salud (OPS).** Hipertensión. Washington, DC: OPS; 2022. Acceso 25 de agosto de 2022. Disponible en <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>.
 25. **Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud).** Día mundial de la hipertensión arterial, Colombia-mayo 17 de 2017. Ficha Técnica. Bogotá D.C.: MinSalud; 2017. Acceso

- 20 de octubre de 2022. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/dia-mundial-hipertension-2017.pdf>.
26. **Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinon J, George E, et al.** Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2012;2:2393-2442. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110058>.
 27. **Intengan HD, Schiffrin EL.** Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001;38:581-587. <https://doi.org/10.1161/hy09t1.096249>.
 28. **Xiao L, Harrison DG.** Inflammation in hypertension. *Can J Cardiol* 2020;36:635-647. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>.
 29. **Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ.** Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev* 2017;97:1127-1164. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2016>.
 30. **Wenzel UO, Bode M, Köhl J, Ehmke H.** A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H349-h354. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00759.2016>.
 31. **Singh MV, Chapleau MW, Harwani SC, Abouboud FM.** The immune system and hypertension. *Immunol Res* 2014;59:243-253. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8548-6>.
 32. **Sebastián-Domingo J, Sánchez-Sánchez C.** De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:51-56. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>.
 33. **Lu D, Huang Y, Kong Y, Tao T, Zhu X.** Gut microecology: Why our microbes could be key to our health. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110784. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110784>.
 34. **Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al.** Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017;15:73. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>.
 35. **Alcock J, Lin HC.** Fatty acids from diet and microbiota regulate energy metabolism. *F1000Res* 2015;4:738. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6078.1>.
 36. **Álvarez-Vega M, Cortés-Badilla MV, Quirós-Mora LM.** El impacto de la microbiota en la enfermedad cardiovascular. *Rev Méd Sinerg* 2021;6:e643. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i2.643>.
 37. **Naqvi S, Asar TO, Kumar V, Al-Abbasi FA, Alhassani S, Kamal MA, et al.** A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. *Biomed Pharmacother* 2021;134:111156. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111156>.
 38. **Mansour SR, Moustafa MA, Saad BM, Hamed R, Moustafa AA.** Impact of diet on human gut microbiome and disease risk. *New Microbes New Infect* 2021;41:100845. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100845>.
 39. **Muralitharan RR, Jama HA, Xie L, Peh A, Snelson M, Marques FZ.** Microbial peer pressure: The role of the gut microbiota in hypertension and its complications. *Hypertension* 2020;76:1674-1687. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14473>.
 40. **Tang WH, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL.** Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2089-2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>.
 41. **Arredondo-Bruce A, Guerrero-Jiménez G, Arredondo-Rubido A.** Relación entre la microbiota del intestino y la tensión arterial. *MEDISAN* 2019;23:967-980.
 42. **Jama HA, Beale A, Shihata WA, Marques FZ.** The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc Res* 2019;115:1435-1447. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz091>.
 43. **Duttaroy AK.** Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review. *Nutrients* 2021;13:144. <https://doi.org/10.3390/nu13010144>.
 44. **Sircana A, De Michieli F, Parente R, Framarin L, Leone N, Berrutti M, et al.** Gut microbiota, hypertension and chronic kidney disease: Recent advances. *Pharmacol Res* 2019;144:390-408. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.013>.
 45. **Honour J.** The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension. *Endocrinology* 1982;110:285-287. <https://doi.org/10.1210/endo-110-1-285>.

46. **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;5:14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>.
47. **Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL, et al.** Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010;28:1413-1421. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328338cd36>.
48. **Barrows IR, Ramezani A, Raj DS.** Inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension-partners in crime? *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:122-130. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.03.001>.
49. **Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker-Nitert M.** Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension* 2016;68:974-981. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07910>.
50. **Oyama JI, Node K.** Gut microbiota and hypertension. *Hypertens Res* 2019;42:741-743. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0203-5>.
51. **Cox MJ, Cookson WO, Moffatt MF.** Sequencing the human microbiome in health and disease. *Hum Mol Genet* 2013;22:R88-94. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt398>.
52. **Guo Y, Li X, Wang Z, Yu B.** Gut microbiota dysbiosis in human hypertension: A systematic review of observational studies. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:650227. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650227>.
53. **Li H, Liu B, Song J, An Z, Zeng X, Li J, et al.** Characteristics of gut microbiota in patients with hypertension and/or hyperlipidemia: A cross-sectional study on rural residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms* 2019;7:399. <https://doi.org/10.3390/microorganisms71100399>.
54. **CD Genomics-MicrobioSeq.** Metagenomic shotgun sequencing. NY, USA: CD Genomics; 2022. Acceso 13 de octubre de 2022. Disponible en https://www.cd-genomics.com/microbioseq/metagenomic-shotgun-sequencing-platform.html?gclid=CjwKCAiAvK2bBhB8EiwAZUbP1EVup_zydA1wNMjNcOwO5uwPJgFS-kMUDNFI3-Hbh7J3ESXt0MTgIPxoC3Z8QAvD_BwE.
55. **López-Causapé C, González-Candelas F, Carmona T, Palomo O.** 71. Aplicaciones de las técnicas de secuenciación masiva en la Microbiología Clínica. In: Cercenado-Mansilla E, Cantón-Moreno R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*; 2021. p. 55. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento71.pdf>.
56. **Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al.** Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:381. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00381>.
57. **Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, et al.** Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2018;132:701-718. <https://doi.org/10.1042/cs20180087>.
58. **SYNLAB Colombia.** myBIOME. Bogotá D.C.: SYNLAB; 2022. Acceso 15 de octubre de 2022. Disponible en <https://www.synlab.co/mybiome/>.