



Universidad
Zaragoza

Nutrición humana y dietética

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**EFECTO DE LOS FACTORES DIETETICOS EN LA
MICROBIOTA INTESTINAL, LA FORMACION DE TMAO, Y SU
INFLUENCIA EN EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS**

**EFFECT OF THE DIETARY FACTORS ON INESTINAL
MICROBIOTA, FORMATION OF TMAO, AND THEIR
INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS**

Autor/es

Ainhoa Roche Sánchez

Director/es

Rocío Mateo Gallego – Área de Fisiatría y Enfermería

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte

Diciembre 2022

RESUMEN

Diversos estudios científicos en los últimos años han confirmado la influencia de la dieta sobre la microbiota, como por ejemplo los prebióticos o algunos tipos de grasa. Estos primeros han evidenciado ejercer una mejora en la microbiota a través de una estimulación de la producción de IgA a nivel intestinal, la mejora de la permeabilidad de membrana o la disminución de endotoxemia, entre otros.

Una de las líneas de investigación en auge es la formación de compuestos TMAO (N-óxido de trimetilamina), por la microbiota intestinal, por el consumo de productos cárnicos. Este compuesto deriva del metabolismo bacteriano, por la interacción de la trimetilamina (TMA) y la enzima flavina monooxigenasa 3(FMO), que es un importante modulador del metabolismo del colesterol. La vía TMA/FMO/TMAO depende en gran parte de los componentes de la dieta y se está comprobando su papel en la patogenia de enfermedades cardiovasculares, concretamente en el desarrollo de aterosclerosis.

El objetivo de este trabajo es explorar el efecto de los factores dietéticos sobre la microbiota intestinal, especialmente valorando el efecto del TMAO, y su impacto en el desarrollo de aterosclerosis, a través de la revisión bibliográfica de distintos artículos y estudios encontrados en las bases de datos.

En la presente revisión bibliográfica, se han hallado distintos estudios científicos, observándose que la mayoría han detectado una relación directa entre el consumo de productos que contienen l-carnitina, como las carnes rojas, y la producción de TMAO, así como la concentración de este con la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. Para la mayoría de las hipótesis obtenidas son necesarios más estudios que las demuestren.

En base a los resultados obtenidos en la revisión sistemática 8 estudios, se concluye que los alimentos con mayor carga de l-carnitina, como las carnes rojas, contribuyen a elevar los niveles de TMAO en sangre, la vía de formación de TMAO usa como precursor la l-carnitina. La microbiota tiene una importante función en el organismo, la disbiosis microbiana favorece procesos patológicos, la vía de formación de TMAO lleva a cabo en la microbiota y por tanto se considera dependiente de ella, por tanto, la microbiota cobra un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis. Este aumento de los niveles de TMAO se asocia con una mayor carga aterosclerótica, un desarrollo y evolución de la enfermedad y se considera un marcador de riesgo cardiovascular.

ABREVIATURAS

ECV: Enfermedad Cardiovascular

TMAO: N-óxido de trimetilamina

TMA: trimetilamina

FMO3: flavina monooxigenasa 3

Y-BB: y-butirotetaina

IC: cardiopatía isquémica

SCASEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

SCACEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

LDL: lipoproteínas de baja densidad

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

HDL: lipoproteínas de alta densidad

AGL: ácidos grasos libres

AGM: ácidos grasos monoinsaturados

IMC: índice de masa corporal

PREDIDEM: prevención con la dieta mediterránea (ensayo)

AOVE: aceite de oliva virgen extra

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	1
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	1
1.1.2 ATEROSCLEROSIS	2
1.1.3 ENFERMEDADES ATEROSCLERÓTICAS	4
1.1.3.1 Enfermedades coronarias o cardiopatía isquémica	4
1.1.3.2 Accidentes cerebrovasculares	5
1.1.3.3 Enfermedad arterial periférica	5
1.1.4 FACTORES DE RIESGO	5
1.1.4.1 Factores de riesgo modificables	6
1.1.4.2 Factores de riesgo no modificables	9
1.1.5 PREVENCIÓN	11
1.1.5.1 Prevención a través de la alimentación.	11
1.1.5.2 Prevención a través de la actividad física	14
1.1.5.3 Prevención a través de la eliminación el hábito tabáquico	14
1.2 MICROBIOTA INTESTINAL	15
1.2.1 CONCEPTO Y COMPOSICIÓN	15
1.2.2 FUNCIONES DE LA MICROBIOTA	16
1.2.2.1 Función metabólica	16
1.2.2.2 Función en el sistema inmunitario	17
1.2.2.3 Eje intestino cerebro y microbiota	17
1.2.3 PAPEL DE LA DISBIOSIS EN EL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS	17
1.2.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	18
1.3 N-ÓXIDO DE TRIMETILAMINA (TMAO)	22
2. OBJETIVOS	27
3. MATERIAL Y MÉTODOS	28
4. RESULTADOS	30
4.1 INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA PRODUCCIÓN DE TMAO Y MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA MICROBIOTA.	30
4.2 INFLUENCIA DEL TMAO SOBRE LA ATEROSCLEROSIS	33
5. DISCUSIÓN	38
6. BIBLIOGRAFÍA	40

1. INTRODUCCIÓN

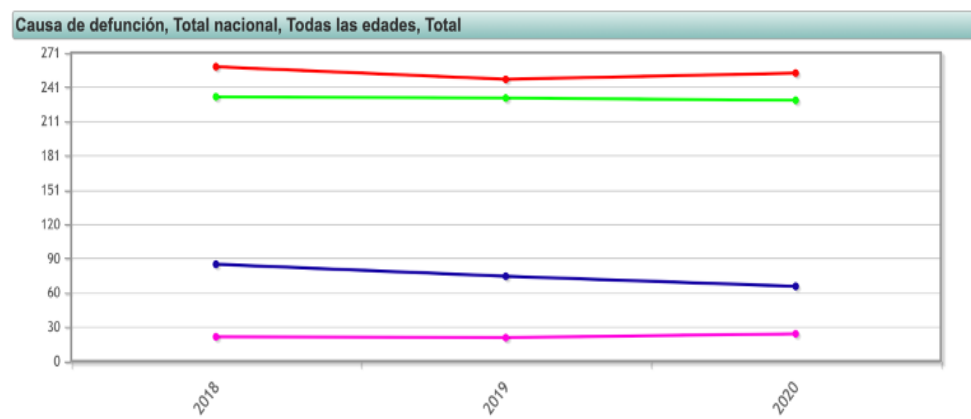
1.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente, las tasas globales de las enfermedades cardiovasculares junto a diabetes tipo 2 han aumentado en las últimas 3 décadas, siendo uno de los principales factores de riesgo modificable en este tipo de patologías, la alimentación. Según los últimos artículos que así lo evidencian, hasta 21 factores dietéticos se ha evidenciado su asociación con la enfermedad cardiovascular. Gracias a numerosos estudios realizados en las últimas décadas, se puede afirmar que el estilo de vida, especialmente los hábitos poco saludables, son uno de los importantes desencadenantes en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), así como de sus riesgos asociados. (1)(2)

En el periodo de tiempo comprendido entre el año 2018 y el año 2020, la principal causa de mortalidad en España se relaciona con las ECV. Las cifras globales a nivel nacional, para todos los géneros y todas las edades, durante los últimos años demuestran que la mortalidad a causa de las ECV se encuentra por encima de la mortalidad a causa de cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes.

Figura 1. Tasa de mortalidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes a nivel Nacimiento, España. *



Enfermedades cardiovasculares, Cáncer, Enfermedades respiratorias crónicas, Diabetes

* Adaptado de los datos procedentes del Instituto Nacional de Estadística. (3) Las ECV se consideran una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas que padecen diabetes mellitus 2, llegando a afectar aproximadamente al 32% de los pacientes en todo el mundo. Por tanto, se ha evidenciado el aumento de riesgo cardiovascular en esta patología, de hasta 2 o 3 veces mayor probabilidad que en personas no diabéticas. (2)

Se cree que este suceso se debe a la enfermedad de aterosclerosis, que aumenta debido a las hiperglucemias. Existen revisiones que recopilan datos de todo el mundo, comprobando que el 50,3% de las muertes en pacientes que padecen diabetes mellitus 2, es a causa de la ECV. Esto supone por tanto un elevado coste económico debido a la elevada prevalencia de la enfermedad.(2) (4)

Según los informes de la OMS, aproximadamente 17,3 millones de personas murieron a causa de las ECV en 2008, representando casi un 30% de las muertes en el mundo. Calcularon que para 2030 esta cifra alcanzará los 23,6 millones de personas que morirán a causa de las ECV. (5)

Se realizó un estudio transversal en Barcelona con pacientes mayores de 15 años seleccionados de manera aleatoria simple con el fin de estudiar la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en atención primaria. Los resultados de dicho estudio fueron los siguientes: la edad media de los pacientes fue de 49 años siendo el 53,5% varones. De manera general el 57,9% de los pacientes contaban al menos con 1 factor de riesgo cardiovascular sin contar la presión arterial alta. La mayoría de los factores de riesgo aumentaban con la edad a excepción del tabaquismo y mostraban una posterior estabilización salvo la hipertensión que es el único factor de riesgo que aproximadamente tras los 74 años, continúa aumentando. De los tipos de enfermedades cardiovasculares que conocemos, el 10% se asociaban a isquemias, el 3,7% a enfermedades cerebrovasculares y hasta el 2,4% a enfermedades arteriales periféricas. En la mayoría de todas ellas salvo en las cerebrovasculares, la prevalencia era mayor en hombres. (6)

El aumento significativo de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares ya no se puede explicar únicamente con los factores de riesgo tradicionales, es por ello por lo que se atribuyen nuevos factores de riesgo a la microbiota y la modificación de ésta a través de la dieta. (7)

1.1.2 ATEROSCLEROSIS

Las arterias son los conductos del sistema cardiovascular encargados del transporte de la sangre desde el corazón hasta los pulmones y el resto del cuerpo. La pared de las arterias se compone por tres capas: capa íntima, capa media y capa externa. (8)

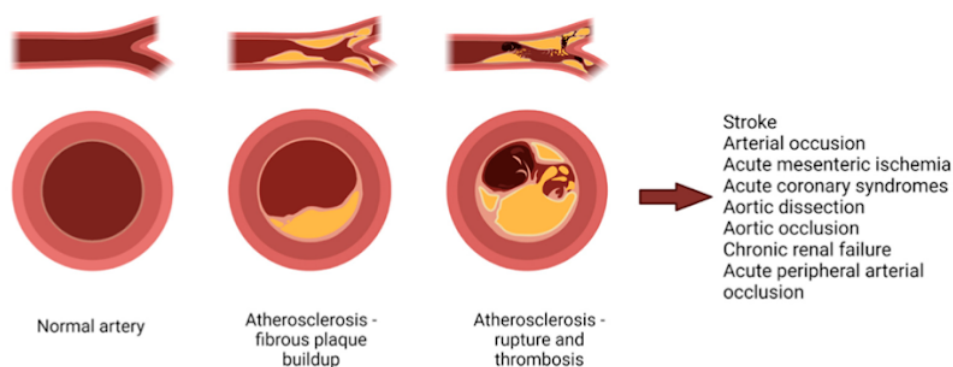
Para entender la fisiopatología de la aterosclerosis es necesario comprender la funcionalidad del endotelio y el concepto de disfunción endotelial. El endotelio es el tejido del organismo encargado de regular el crecimiento celular, el tono vascular y la interacción que se dan entre los leucocitos, trombocitos y paredes del vaso, también se encarga de responder a señales tanto físicas como químicas del organismo. Por tanto, el término de disfunción endotelial refiere a un deterioro de la vasodilatación que depende del endotelio, así como irregularidades entre este y las interacciones de las que se encarga. (9)

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio y crónico iniciado desde la infancia y que conlleva un desarrollo prolongado en el tiempo de manera asintomática. (10)

Se conoce por el endurecimiento y engrosamiento de esas arterias íntimas. Se considera un proceso crónico inflamatorio de las arterias produciendo el engrosamiento de las capas íntimas y medias, sufriendo además una pérdida de elasticidad de estas, causando el endurecimiento. Esta patología describe una acumulación de materia grasa o fibrosa, conocida como lesiones fibroadiposas, en la capa íntima de las arterias. (11)

El proceso aterosclerótico comienza con la lesión endotelial inicial a causa de acumulaciones subendoteliales de macrófagos unidos al colesterol, lo que se conoce por células espumosas. Estos depósitos grasos van a ser los precursores de las lesiones fibrosas compuestas por lípidos y células del músculo liso (Figura 2). (12)

Figura 2. Desarrollo de la placa de ateroma. *



* Adaptado de Cretoiu y cols(12). Evolución de las arterias coronarias a la posterior formación de placa de ateroma y su consecuente ruptura que genera trombosis y ruptura del vaso.

El proceso aterosclerótico se debe a una elevación notable y persistente de las concentraciones séricas de colesterol conocidas por lipoproteínas de baja densidad (LDL). (13) Dichas partículas penetran las paredes de las arterias donde se depositan y se acumulan entre células. (14) Al liberar moléculas encargadas de la adhesión lo que causa que los monocitos se convierten en macrófagos encargados de fagocitar lípidos y acumularlo en la pared en forma de células espumosas. (10)

La placa de ateroma se forma gracias a este proceso inflamatorio en la que la proliferación de macrófagos estimula la respuesta inflamatoria y endotelial que deriva en la muerte celular y así en la formación del núcleo necrótico. (15) Estos acúmulos son los promotores de las lesiones fibrosas que derivan en procesos inflamatorios que van a provocar el desarrollo de la placa vulnerable. (12)

Se conoce por placa vulnerable al estrechamiento de la capa fibrosa que gracias a la actividad de enzimas se vuelve sensible a la ruptura, de manera que, si esta se fisura o se rompe, la sangre queda expuesta a moléculas trombogénicas. Esto genera una agregación de las plaquetas que derivan en trombos, infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, lo que se conoce por ECV de tipo aterosclerótico. (12)

1.1.3 ENFERMEDADES ATEROSCLERÓTICAS

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas son aquellas afecciones del corazón y su funcionamiento a causa de un proceso aterosclerótico previo que deriva en patologías mayores.

Podríamos clasificar las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas en tres grandes grupos: enfermedades coronarias o cardiopatías isquémicas, accidentes cerebrovasculares (accidente isquémico transitorio e ictus) y por último enfermedad arterial periférica.

1. Enfermedades coronarias o cardiopatías isquémicas
 - a. Infarto de miocardio con elevación del segmento St
 - b. Infarto de miocardio sin elevación del segmento St
 - c. Angina de pecho
2. Accidentes cerebrovasculares
 - a. Ictus isquémico
 - b. Ictus hemorrágico
3. Enfermedad arterial periférica

1.1.3.1 Enfermedades coronarias o cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica (CI) o enfermedad de las arterias coronarias, es una de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas considerada principal causa de muerte en el mundo, siendo una de las más prevalentes. Pacientes cuya cardiopatía isquémica no resulta mortal pasan a tener una calidad de vida bastante desmejorada. Las manifestaciones clínicas generalmente son el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y la angina de pecho o angina pectoris. (16)

La principal causa de las cardiopatías isquémicas es el proceso aterosclerótico. Esta patología viene definida por la obstrucción a causa de la placa aterosclerótica que genera la reducción del flujo sanguíneo del miocardio y por tanto es el estrechamiento que produce el proceso final de aterosclerosis. (17)

Se podría decir que clasificamos la CI en dos tipos de manifestaciones clínicas; el infarto de miocardio y angina de pecho. Se denomina infarto agudo de miocardio (IAM) cuando existe la evidencia de lesión del miocardio junto a necrosis en un marco de isquemia prolongada.(18) La muerte celular no es inmediata, sino que necesita un periodo determinado en función de la persona, pueden pasar varias horas hasta que se da la necrosis completa. (19)

Según el electrocardiograma existen dos grupos de pacientes en estos eventos cardiovasculares, por un lado, los pacientes que no presentan elevación del segmento sT (SCASEST) y los pacientes que sí que presentan elevación del segmento sT (SCACEST). El infarto de miocardio que está directamente relacionado con el proceso aterosclerótico es el IM tipo 1. Este tipo de infarto de miocardio implica la ruptura o fisura de la placa de ateroma que como consecuencia genera un proceso trombótico intraluminal en distintas arterias coronarias, lo que implica una disminución del flujo sanguíneo y necrosis de miocitos. (20)

1.1.3.2 Accidentes cerebrovasculares

Los accidentes cerebrovasculares son la segunda causa más frecuente de muerte en el mundo. La isquemia cerebral causa la lesión cerebral generada por la interrupción temporal o permanente del flujo sanguíneo cerebral, como consecuencia general déficits neurológicos irreversibles, demencia, incluso muerte. (21)

Los ictus se caracterizan por el déficit neurológico a causa de un infarto cerebral o bien, una hemorragia intracerebral. Se clasifican de este modo, en dos tipos, accidente cerebrovascular isquémico o accidente cerebrovascular hemorrágico. (22) El ictus isquémico está relacionado con la enfermedad aterosclerótica. (23)

1.1.3.3 Enfermedad arterial periférica

Este tipo de patologías se definen cuando existe un estrechamiento de los vasos sanguíneos, es por ello por lo que se trata de un estado patológico relacionado con la aterosclerosis o trombosis arterial en las extremidades inferiores. Esto se debe a que se trata de una consecuencia del acumulo de placa en las paredes de las arterias que concretamente irrigan brazos y piernas. Esta patología se define por isquemia, es decir, un flujo insuficiente de sangre en las zonas de las extremidades inferiores. Por último, hay que destacar que, debido a su relación con el proceso aterosclerótico, la enfermedad arterial periférica puede progresar de manera silenciosa durante un periodo prolongado de tiempo. (24)

1.1.4 FACTORES DE RIESGO

Se conoce por factor de riesgo al hábito de vida o característica biológica que aumenta la posibilidad de padecer una enfermedad o morir a causa de ella. En el caso de la ECV. Se pueden clasificar en dos

tipos de factores de riesgo, los modificables (hipertensión, tabaquismo, alimentación...) y los no modificables (edad, sexo...) (25)

1.1.4.1 Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo modificables son aquellos que nos sirven para tratar de manera preventiva la ECV y abordar la modificación de esos factores de riesgo como parte del tratamiento o prevención, por ello a este grupo corresponden las siguientes características o estilos de vida; hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, sedentarismo.... (26)

- **Hipertensión arterial:** se trata de un factor que interactúa estrechamente con la aterosclerosis. Se trata de un aumento continuo de los niveles de presión arterial, considerando como normal una tensión arterial que corresponde a unos valores de 120/80 mmHg. La hipertensión impulsa la disfunción endotelial, acelera el proceso aterosclerótico y promueve la inestabilidad de la placa aterosclerótica.(27) Existen diversos estudios que relacionan la hipertensión y su elevada carga en enfermedad cardiovascular, avalan que aumenta 10 veces más el riesgo de padecer un accidente vascular encefálico y 5 veces más riesgo de padecer una cardiopatía coronaria de importancia. Queda demostrado que un aumento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica y 10 mmHg en la diastólica, puede duplicar el riesgo de muerte por ECV, independientemente de otros factores de riesgo. Además, cabe destacar que una reducción significativa de esta se asocia también a una reducción importante de riesgo cardiovascular. (28)
- **Tabaquismo:** el hábito tabáquico es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo y altamente relacionado con la enfermedad cardiovascular. La disminución del óxido nítrico, el aumento de la adhesión de moléculas pro aterogénicas, el estrés oxidativo, disfunción endotelial, respuesta inflamatoria y la modificación del perfil lipídico son los distintos efectos que tiene el consumo de tabaco de manera habitual. (29) Actualmente el hábito tabáquico cuenta con una prevalencia del 36% en hombres y 31% en mujeres en Europa. (30)
- **Obesidad:** la obesidad y el sobrepeso se trata de una enfermedad metabólica que está asociada directamente tanto a la enfermedad cardiovascular como a sus factores de riesgo. Uno de los tratamientos de prevención frente la aterosclerosis es la bajada de peso dado que esta actuación evita que progrese la placa de aterosclerosis, evitando así futuros eventos cardiovasculares. (31) La obesidad implica diferentes mecanismos por los que supone un riesgo cardiovascular; entre ellos la resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión... Por un lado, la resistencia a la insulina se trata de un estado en el que los tejidos insulinosensibles no son capaces de absorber la glucosa fácilmente ya que no responden bien a la insulina, por tanto, consiste en la pérdida de sensibilidad de muchos de los tejidos frente a la acción de esta hormona. Este estado puede generar el desarrollo de diabetes mellitus, otro factor de riesgo cardiovascular. La obesidad y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo están relacionadas con una empeoramiento en la

captación de ácidos grasos y aumenta la lipólisis, esto genera un estado de dislipemia aterogénica. Durante los inicios de la obesidad se produce la retención primaria de sodio a causa del aumento de reabsorción tubular renal, lo que implica que aumenta el fluido extracelular y conlleva un estado hipertensivo. (31) Con la obesidad aumenta la cantidad de adipoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el tejido adiposo. Son sustancias que, junto a la resistencia a la insulina, están implicadas en las manifestaciones clínicas de patologías como la ECV. Los niveles elevados de glucosa, insulina y adipoquinas tienen los siguientes efectos; a) aumento del estrés oxidativo, b) aumento de la tensión arterial, c) disfunción endotelial y d) alteraciones del metabolismo de lipoproteínas. A continuación, se desarrollan los efectos descritos. (32):

- Aumento del estrés oxidativo: al aumentar los niveles de ácidos grasos libres y glucosa, aumentan la concentración de acetil-CoA generando un aumento de la formación de radicales libres que consecuentemente produce el estrés oxidativo. El estrés oxidativo genera, además, disfunción endotelial. El aumento del estrés oxidativo genera liberación de citoquinas pro y antiinflamatorias desde el tejido adiposo, como las adipoquinas y del hígado como la proteína C Reactiva y el fibrinógeno.
- Hipertensión: en el estado patológico de la obesidad se disminuye la producción de NO, que se considera un vasodilatador de las arterias. El aumento de la tensión arterial se debe también al aumento de algunas adipoquinas. También el aumento de ácidos grasos libres (AGL) genera el aumento de angiotensina II, y con ello consigue un efecto hipertensor ya que aumenta la reabsorción renal de sodio.
- Disfunción endotelial: al disminuir la disponibilidad de NO y aumentar el estrés oxidativo, aumenta la disfunción endotelial. El aumento de AGL dificulta la vasodilatación que, junto a las adipoquinas, aumentan la producción de fibrinógeno y así aumenta también la viscosidad de la sangre
- Alteraciones del metabolismo de lipoproteínas: los niveles altos de AGL aumenta la gluconeogénesis hepática y genera una sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), generando el aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Este efecto influye de manera negativa en la función endotelial.
- Alimentación: uno de los tratamientos más efectivos para combatir la enfermedad cardiovascular. Se recomiendan unos niveles específicos de consumo de micronutrientes en dichas patologías como puede ser sodio y otros minerales y vitaminas, al igual que se recomiendan unas cantidades específicas de macronutrientes, especialmente de grasa, hidratos de carbono y fibra. El consumo excesivo de algunos nutrientes puede agravar los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular, y aumentar la predisposición a padecerla o

agravarla, este es el caso del consumo excesivo de sodio (Na) y la consecuente elevación de la tensión arterial, factor de riesgo cardiovascular. (33)

El consumo de algunas grasas y azúcares incrementa el riesgo cardiovascular. El consumo de grasas trans influye en el metabolismo de los ácidos grasos en los adipocitos y aumenta la producción de ácidos grasos libres. El consumo de grasas trans y su mecanismo de acción en el organismo está asociado a la disfunción endotelial. El consumo elevado de grasas trans se asocia al aumento de la actividad de la proteína plasmática que se encarga de transformar el colesterol HDL en LDL y VLDL, por lo que disminuye los niveles de HDL y aumentan los de LDL. Por todo ello se considera que el consumo de grasas trans contribuye al desarrollo de riesgos de sufrir ECV. (34) También debe considerarse como factor de riesgo cardiovascular el elevado consumo de ácidos grasos saturados. Al igual que las grasas trans, el consumo de grasas saturadas, la mayoría de ellas aumentan la concentración de colesterol LDL plasmático, aumenta el colesterol que se transporta en las HDL y por tanto aumentan los niveles de colesterol total. Suponen un riesgo cardiovascular ya que también implican un desajuste en el perfil lipídico, además se asocian con el aumento del índice de masa corporal (IMC) y por tanto el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina, entre otros factores de riesgo ECV. (35) Por último, se presta especial atención al consumo de azúcares simples, ya que también están altamente relacionados con la ECV. El elevado consumo de azúcares simples está asociado con el aumento de triglicéridos, aumento de grasa visceral, aumenta la resistencia a la insulina y disminuye los niveles de HDL en sangre. (36)

- Diabetes mellitus: se ha asociado un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en personas que padecen diabetes mellitus tipo 2, esta patología se asocia a una mayor rigidez arterial, uno de los factores pro-aterogénicos. La elevación de la glucemia determina la rigidez y grosor de la capa media íntima carotídea. El daño generado en los vasos sanguíneos de manera progresiva se debe al acúmulo de glucosa en sangre a causa de una producción insuficiente de insulina y por la resistencia periférica a la insulina.(37) (38)
- Hipercolesterolemia: el colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y también precursor de hormonas esteroides y ácidos biliares, esto significa que juega un papel fundamental en el metabolismo. (39) El colesterol que circula en sangre debe ser transportado por lipoproteínas debido a ser insoluble, generalmente por LDL. La elevación de los niveles de LDL fomenta el aumento de formación de placas ateroscleróticas, y la acumulación de los lípidos en la pared de los vasos. El colesterol elevado, en especial las partículas de LDL es de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis (40)
- Inactividad física o sedentarismo: hablamos de un hábito de vida que prevalece en la sociedad global, dicha conducta se asocia a una elevación de la prevención de la obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes. (41) Está comprobado que aquellas personas que mantienen un estilo

de vida de manera activa cuentan con un 45% menos de probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular. (42)

1.1.4.2 Factores de riesgo no modificables

Por otro lado, los factores de riesgo no modificables son aquellos que no se pueden modificar ni controlar. En este grupo se incluyen factores como el género, edad o factores genéticos. Para abordar dichos factores de riesgo se utiliza la prevención secundaria, es decir el control adecuado de aquellos factores o enfermedades hereditarias.

- Edad → la salud cardiovascular se deteriora con el paso de los años, las paredes de los vasos pierden grosor y flexibilidad, esto supone un factor de riesgo cardiovascular, especialmente en edades avanzadas. (43)
- Género → generalmente los hombres tienen mayor prevalencia en enfermedad cardiovascular aterosclerótica que las mujeres, alcanzando un total del 76% frente al 51% de las mujeres. (44) Cabe destacar que en mujeres menopáusicas aumenta el riesgo cardiovascular debido a los cambios hormonales y la hipertensión. (45) Existen diferencias en la prevalencia de presentar alguno de los factores de riesgo más comunes, entre hombres y mujeres. Ejemplos como el tabaco o el alcohol, son hábitos que se consideran menos frecuentes en mujeres, por otro lado, la hipertensión prevalece más en hombres durante las edades medianas, y pasa a ser más frecuente en mujeres durante las edades avanzadas. Otro factor de riesgo como la hipercolesterolemia mantiene una tasa baja en mujeres hasta la menopausia donde se produce un descenso considerable de los niveles de LDL.(46)
- Raza → se ha observado una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión en personas de raza negra, en comparación con otras etnias. La diferencia de riesgo que existe según la etnia se asocia directamente con hábitos de vida y alimentación y factores sociodemográficos que los determinan. Además, se han observado predisposiciones genéticas de la raza negra frente al resto de etnias a padecer hipertensión arterial (47)
- Genética: factores como las dislipemias cuentan con distintos factores genéticos que predisponen a padecerlas. Existen variedad de mutaciones genéticas que han demostrado una predisposición genética y familiar en enfermedades cardiovasculares. Toman protagonismo aquellas mutaciones en proteínas de la vía de lipoproteínas que intervienen en el proceso aterogénico, destacan alteraciones en los genes de *LDLR*, *APOB100*, *APOE*, *LPA* y *LPL*. (48)
 - Alteraciones en gen *LDLR* → dicha alteración impide la síntesis del receptor de LDL en los hepatocitos y por tanto genera una elevación de los niveles de colesterol y LDL, esta situación caracteriza la hipercolesterolemia familiar. (49)

- Alteraciones en gen *APOB100* → un incorrecto transporte de colesterol también puede ir asociado a un defecto genético en el ligando LDLR, denominado apolipoproteína B-100. Esta alteración genera una hiperlipidemia en menor medida que una hipercolesterolemia familiar. (48)
- Alteraciones en gen *APOE* → la apoproteína E es el ligando de las VLDL y de las IDL. Las variaciones genéticas en este gen explican la variabilidad en las concentraciones de colesterol total y LDL en plasma, pero la influencia que tienen viene determinada por el consumo de grasas saturadas y colesterol a través de la dieta.
- Alteraciones en gen *LPA* → la lipoproteína A se considera uno de los marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importantes y de mayor importancia si se asocia a niveles elevados de LDL. La concentración elevada de lipoproteína A correspondiente a valores mayores de 30 mg/dL se relaciona con un mayor riesgo de padecer infartos y accidentes cerebrovasculares.
- Alteraciones en gen *LPL* → la lipoproteína lipasa cuenta con un importante papel en el metabolismo de los lípidos y transporte de lipoproteínas, su función se basa en la hidrólisis de triglicéridos en los quilomicrones y las VLDL, generando así glicerol y ácidos grasos libres que serán utilizados como energía o bien almacenados. La alteración de dicho gen causa un aumento significativo de Triglicéridos y se asocia a un fenotipo común en la hipercolesterolemia familiar.

El tratamiento y prevención de la aterosclerosis podríamos clasificarlo en tres grandes grupos. Primero, la prevención de la aparición de los factores de riesgo asociados a la aterosclerosis, por otro lado, la prevención primaria, para aquellos pacientes que ya poseen factores de riesgo cardiovascular y por tanto evitar que desencadenen una enfermedad cardiovascular. Por último, la prevención secundaria que se basa en evitar que aparezca de nuevo la enfermedad o evitar complicaciones, este tercer nivel también incluye tratamiento farmacológico. (50)

Se considera que uno de los principales mecanismos de prevención para la aterosclerosis es la modificación de los hábitos de vida, así como la eliminación del hábito tabáquico o el consumo excesivo de alcohol, instaurar un hábito continuado de actividad física y, por último, se considera fundamental establecer un hábito de alimentación saludable como principal método de prevención de la enfermedad aterosclerótica.

1.1.5 PREVENCIÓN

1.1.5.1 Prevención a través de la alimentación.

La alimentación es considerada una de las causas ambientales más importantes de la enfermedad aterosclerótica y es por ello por lo que la modificación de esta es el principal mecanismo de tratamiento y prevención. Muchos patrones dietéticos se asocian al incremento de los factores de riesgo cardiovascular. El planteamiento del tratamiento y prevención se basa en establecer unos objetivos dietéticos y de estilo de vida, capaces de reducir dicho riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica, entre ellos se encuentran los siguientes: (51)

- mantener un correcto peso corporal
- consumo de una dieta equilibrada y cardiosaludable
- mantenimiento de presión arterial normal
- mantenimiento de valores de glucosa en sangre normales
- mantenimiento de un correcto perfil lipídico

El plan nutricional en cada paciente debe ser individualizado en función de los factores de riesgo que presenta, de manera genérica, para lograr dichos objetivos se establecen una serie de estrategias:

- Reducción del peso → la obesidad se relaciona con un estado de lipotoxicidad y además está relacionada con muchos de los factores de riesgo como puede ser la hipertensión, un mal perfil lipídico o la diabetes mellitus tipo 2, por ello una disminución del peso corporal junto a una buena alimentación y el ejercicio físico son fundamentales para la corrección de los factores de riesgo ya existentes o la prevención de aquellos que puedan aparecer. (52)

Para la prevención de riesgo cardiovascular se recomienda un IMC <25 Kg/m², la grasa visceral puede conllevar el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemias, HTA...(53)

- Recomendaciones dietéticas generales
 - alimentarse a través de una dieta variada que implique la reducción calórica adecuada para un correcto mantenimiento del peso corporal
 - reducir la ingesta de sal, reduciendo así los alimentos procesados para un mejor control de consumo de esta.
 - limitar el consumo de grasas aproximadamente a un 35% de la ingesta calórica total. El consumo de grasas debe ser mayoritariamente monoinsaturados y reduciendo el consumo de grasas saturadas menos del 10% del valor calórico total. Preferiblemente la fuente de grasa monoinsaturada se aconseja que provenga del aceite de oliva. Es importante potenciar el consumo de ácidos grasos omega-3 provenientes del pescado.
 - Potenciar el consumo de frutas y verduras.
 - limitar el consumo de productos que contengan azúcares refinados
 - limitar el consumo de carnes rojas

- Dieta para detener la hipertensión. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) → consiste en las recomendaciones instauradas por la Asociación Americana del Corazón, se trata de una dieta que se relaciona con la disminución de la presión arterial y por tanto muy recomendada en enfermedad cardiovascular y su prevención y tratamiento. Esta dieta disminuye el aporte de hidratos de carbono refinados aumentando el consumo de frutas y verduras, con lo que consigue aumentar el consumo de fibra dietética, además disminuye el aporte de grasas totales y en especial las saturadas. La dieta DASH ha demostrado reducir el colesterol total y LDL además de la presión arterial. (54)

En comparación con la dieta mediterránea, la dieta DASH propone una disminución del aporte calórico total que suponen las grasas, aumentando el aporte de carbohidratos. Siendo el principal objetivo de la dieta DASH, reducir el factor de riesgo asociado a la hipertensión, existe una restricción de sodio, mientras que en las dietas mediterráneas no se especifica el límite máximo de consumo. Además, los lácteos en la dieta DASH se especifican que no sean enteros, sino, desnatados, mientras que en la dieta mediterránea no existe dicha especificación.

- Dieta mediterránea: la dieta mediterránea está considerada una de las dietas más cardiosaludables. El estudio de Prevención con la Dieta Mediterránea (PREDIMED) fue diseñado para evaluar los efectos que tiene este tipo de dieta en la incidencia de las ECV tanto en hombres y mujeres que padecen un alto riesgo cardiovascular. Se utilizó un cuestionario a través del cual se evaluaba la adherencia a la dieta mediterránea y se les administraron dietas específicas. Las dietas fueron las siguientes: 1) dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE), 2) dieta mediterránea suplementada con frutos secos y 3) dieta control a la que se aplican consejos de dieta baja en grasas. Los resultados fueron significativos, una mayor adherencia a la dieta mediterránea implica menor riesgo de sufrir ECV(55).

Los resultados del estudio PREDIMED se basaron en que una dieta alta en grasas insaturadas es favorable, mientras que una dieta alta en grasas saturadas está desaconsejada en ECV. Se les atribuye un gran beneficio a dos de los componentes de estas dietas, el AOVE y los frutos secos, precisamente por su alta cantidad de ácidos grasos insaturados y gran cantidad de antioxidantes. (55)

La dieta mediterránea recomienda un consumo bajo de grasas saturadas e hidratos de carbono simples. Aconseja reducir la cantidad de sal y utilizar especias y condimentos para reducir el consumo de sodio, ya que potencia un efecto hipertensivo. El efecto beneficioso de la dieta mediterránea se le atribuye a la cantidad de componentes que tienen un efecto favorable en la reducción de riesgo de ECV. Encontramos los siguientes:

- Antioxidantes: esta dieta aporta gran cantidad de antioxidantes como la vitamina C, vitamina E, Betacaroteno, licopeno y polifenoles. Los polifenoles ejercen un beneficio a la salud cardiovascular ya que mejoran la función endotelial, mejoran el perfil lipídico y disminuyen la presión arterial. (56)

- Fibra dietética: la fibra dietética se puede clasificar en soluble siendo la que retiene agua y gelifica y por tanto retrasa la digestión y la insoluble, la que se encarga de aportar volumen a las heces acelerando el paso de los alimentos por estómago e intestino. Se ha demostrado la relación inversa entre un consumo elevado de fibra dietética y el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, se asocia una disminución del 9% de riesgo cardiovascular por cada 7g/día de fibra. (52) (56)

Debido al enlentecimiento del vaciado gástrico que genera el consumo de fibra soluble, gracias al aumento de viscosidad. la capacidad que tiene para formar geles hace que se limite la capacidad de interacción entre nutrientes, enzimas y epitelio del intestino, es por ello por lo que se ve limitada la capacidad de captar moléculas de colesterol y glucosa, consiguiendo así una reducción de la absorción de colesterol y una respuesta de insulina y glucosa más estable. (33)

- Vitamina D: Tanto el exceso como el déficit de esta vitamina puede conllevar a la calcificación vascular mayor riesgo de padecer aterosclerosis. Su déficit también puede aumentar la síntesis de renina y angiotensina II, mecanismo por el cual aumenta la tensión arterial empeorando así el estado hipertensivo. Mantener unos niveles normalizados de vitamina D ayuda a controlar por tanto factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (57)
- Omega-3: estos ácidos grasos poliinsaturados son capaces de disminuir las concentraciones en plasma de triglicéridos además de tener un efecto hipotensor, efecto antiinflamatorio y disminuye la agregación plaquetaria, procesos metabólicos implicados en la formación de las placas que generar las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. (52) La dieta mediterránea promueve un consumo elevado de pescados y mariscos para conseguir una relación adecuada entre el omega-6/omega-3. (56)
- Ácidos grasos monoinsaturados (AGM): La dieta mediterránea se caracteriza por el consumo de AOVE, alimento que se caracteriza por su cantidad de AGM, en especial la cantidad de ácido oleico que contiene, casi un 70%. El ácido oleico tiene un potencial efecto sobre el perfil lipídico, disminuyendo el colesterol total, LDL y TG y aumentando los niveles de HDL en sangre. Cabe destacar uno de los componentes del aceite de oliva denominado Hidroxitirosol, se le atribuyen efectos antitrombóticos, antiinflamatorios, anticancerígeno, vasodilatador e hipotensor. También modula la inflamación, aumenta la sensibilidad a la insulina y regula el estrés oxidativo. (56)
- Fitoesteroles: los fitoesteroles ayudan a disminuir el colesterol y cuentan con un posible efecto hipotensor. Esto se debe a su competencia por el sitio de unión con el colesterol para ser absorbido en el intestino, debido a la similitud que existe en sus estructuras, por tanto, mejora el perfil lipídico a base de la limitación de la absorción de

colesterol.(52) Los fitoesteroles son componentes principales de los vegetales y podemos encontrarlos en cereales, frutos secos, aceites vegetales y legumbres. Se asocia una relación inversa entre el consumo de fitoesteroles y los niveles plasmáticos de LDL. (56)

- Probióticos: se trata de microorganismos que su consumo en cantidades adecuadas proporciona un beneficio para la salud. Parte de la dieta mediterránea contiene alimentos que se consideran probióticos como los fermentados derivados de la leche como el yogur y el queso. El consumo de estos alimentos se asocia con una reducción de los marcadores inflamatorios que se asocian a la aterosclerosis. (56)

1.1.5.2 Prevención a través de la actividad física

En la actualidad se conoce que la realización regular de actividad física puede mejorar tanto la diabetes mellitus tipo 2 como la obesidad, mejorando los niveles de tensión arterial, perfil lipídico y por tanto ayuda en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Aquellas personas que mantienen un estilo de vida activo cuentan con hasta un 45% menos que aquellas que llevan un hábito sedentario, de desarrollar enfermedades cardiovasculares. (42)

La capacidad funcional junto al ejercicio físico realizado se correlaciona inversamente con la aparición de factores de riesgo cardiovascular. Se recomienda realizar actividad física moderada mínimo 30 minutos al día, 5 días por semanas o de alta intensidad 20 minutos 3 días a la semana, esto ha demostrado una mejora en la capacidad funcional de los individuos y una reducción de los factores de riesgo cardiovascular. (58)

El ejercicio físico de manera regular implica una serie de adaptaciones cardiovasculares que definen su papel cardioprotector. Por un lado, aumenta el volumen sistólico, aumenta el volumen de las cavidades cardíacas y grosores parietales, disminuye la frecuencia cardíaca y mejora la perfusión del miocardio. (58)

1.1.5.3 Prevención a través de la eliminación el hábito tabáquico

Los efectos del hábito tabáquico actúan potenciando el efecto del resto de factores de riesgo. Se considera un factor de riesgo común en numerosas enfermedades, en especial las cardiovasculares. Un cigarrillo contiene numerosos componentes que resultan nocivos para la salud. Cabe destacar el efecto de la nicotina a nivel vascular: aumento de la presión sanguínea y aumento de los niveles de catecolaminas, LDL, agregación plaquetaria y radicales libres y la disminución de niveles de HDL. Por ello la eliminación del hábito tabáquico mejora la calidad de vida del fumador, y además disminuye considerablemente el riesgo cardiovascular ya que mejora el perfil lipídico del paciente, se normalizan los valores de tensión arterial y disminuye el riesgo de trombosis. Se ha demostrado que una persona

de 35 años que abandona el hábito tabáquico aumenta su supervivencia de 3 a 5 años dada la reducción del riesgo cardiovascular. (29) (30)

1.2 MICROBIOTA INTESTINAL

1.2.1 CONCEPTO Y COMPOSICIÓN

Se trata de un conjunto complejo de microorganismos que habitan en el tracto digestivo del ser humano y animales. La microbiota humana se trata de las más complejas dada su gran cantidad de microorganismos que posee, cuenta con más de 50 filos diferentes. Esta comunidad compleja de microorganismos posee importantes funciones en el organismo humano. A nivel inmunitario se encarga de la protección frente a agentes patógenos a través de mucosas y sustancias antimicrobianas que generan, por lo que mejoran el sistema inmunológico. A nivel del tracto digestivo tiene una función vital en digestión, metabolismo, proliferación y diferenciación celular, se trata de la encargada principal de la comunicación cerebro-intestino. (59)

La composición de la microbiota puede variar a lo largo del tracto digestivo, siendo el colon la parte del tracto digestivo donde mayor ecosistema microbiano aparece. Mayoritariamente se trata de especies bacterianas, aunque pueden existir hongos, virus y protistas en la flora intestinal. (59)

Existen dos tipos de bacterias, las anaerobias que comprenden el grupo bacteriano mayoritario de la microbiota y las aerobias que se concentran en el colon. Se conocen los siguientes filos bacterianos más comunes en el ser humano: (60)

- *Firmicutes* → bacterias gram positiva con función de recuperar energía y activar funciones beneficiosas para el organismo
- *Bacteroidetes* → desempeñan funciones a nivel metabólico e inmunológico controlando la proliferación de bacterias patógenas
- *Actinobacteria* → bacteria gram positiva que son grandes productoras de compuestos bioactivos.
- *Proteobacteria* → bacterias gram negativas y se caracteriza por su característica capacidad de establecer relación con patógenos. Incluye patógenos conocidos como *Echerichia* o *Helicobacter*.

Los géneros bacterianos predominantes son: (61) (60)

- *Bacteroides*: pertenecen al grupo bacteroidetes
- *Clostridium*: pertenece al grupo de firmicutes
- *Peptococcus*
- *Bifidobacterium*: pertenece al filo de las actinobacterias
- *Eubacterium*

- *Ruminococcus*
- *Faecalibacterium*: pertenecen al filo de los firmicutes
- *Peptostreptococcus*

El género *Bacteroides* es el más abundante y el cual tiene un papel fundamental en el funcionamiento del organismo del huésped. (59)

En cuanto a su distribución en el tracto digestivo, los microorganismos que componen la microbiota se encuentran tanto en el estómago, intestino delgado e intestino grueso. En el estómago se encuentran aquellas que son resistentes al medio ácido, como pueden ser los *Lactobacillus*. En el intestino delgado se caracteriza por la presencia de *Firmicutes* y *Actinobacterias*. Finalmente, el intestino grueso se caracteriza por la presencia de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. (62)

1.2.2 FUNCIONES DE LA MICROBIOTA

La microbiota intestinal se trata de un conjunto que aparece de manera temprana, previo al nacimiento. Este conjunto de microorganismos cuenta con numerosas e importantes funciones en el organismo del huésped en el que habitan. Principalmente a través de la síntesis de productos metabólicos, la microbiota, es capaz de afectar en la salud humana tanto positiva como negativamente, interactuando con el huésped en el que habitan. Es decir, se trata de una relación de simbiosis entre los microorganismos y el huésped. Por ello cuando esta relación afecta de manera negativa pasa a denominarse proceso de disbiosis, es decir se ven alteradas tanto la composición de la microbiota como las funciones que realiza. (60) (59)

Más allá del papel que ejerce a nivel inmunitario también tiene un rol importante en el metabolismo del huésped y el proceso de digestión, importantes procesos en el control de diferenciación celular, modifica la resistencia y secreción de insulina. La microbiota se encarga sobre todo de la comunicación cerebro - intestino afectando así al mantenimiento de la salud normal del huésped. (59)

1.2.2.1 Función metabólica

La microbiota es la encargada de transformar elementos de la dieta en compuestos bioactivos, capaces de producir un beneficio en la salud. Los microorganismos que componen la microbiota son capaces de transformar hidratos de carbono no digeribles como puede ser el almidón resistente y los oligosacáridos, en ácidos grasos de cadena corta. También es considerada fundamental en la síntesis de vitaminas como la tiamina, biotina, vitaminas B y K.... Finalmente se ve involucrada en la síntesis de ácidos biliares y colesterol. (59)

1.2.2.2 Función en el sistema inmunitario

Los organismos que componen la microbiota se encargan de cubrir las superficies intestinales con el fin de establecer un sistema estable que impida la proliferación de patógenos, es decir se encargan de crear la barrera intestinal. (59) Otra de las funciones a nivel inmunitario es la regeneración de células epiteliales del intestino y la producción de moco, así como el papel de nutrir la mucosa a través de los ácidos grasos de cadena corta producidos (AGCC). (63) Estos AGCC son producidos gracias a la descomposición de los compuestos no digeribles a través de fermentación anaerobia.(59)

Ese producto de la fermentación, los AGCC como el butirato, más allá de nutrir a las células epiteliales y fortalecer la mucosa, se han comprobado efectos antiinflamatorios y propiedades químicamente preventivas. (59)

1.2.2.3 Eje intestino cerebro y microbiota

Existe una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro gracias a la microbiota. (59) Es la encargada de relacionar el sistema nervioso central con el tracto digestivo, con el fin de coordinar las funciones intestinales y conectar los centros emocionales con estas, es decir permite un correcto funcionamiento del sistema nervioso entérico, más concretamente, el reflejo entérico, la activación inmunitaria, la permeabilidad intestinal,...(59) Un ejemplo de cómo funciona este eje intestino cerebro, es el caso de los ácidos grasos de cadena media (AGCC), son compuestos como por ejemplo el butirato, que influyen positivamente en la regulación de la saciedad y la respuesta a la insulina. El mecanismo por el cual regulan la saciedad se debe a que, en el colon, los AGCC generan que las células del colon secreten hormonas como la leptina que se encarga de enviar la señal de saciedad al cerebro.

1.2.3 PAPEL DE LA DISBIOSIS EN EL DESARROLLO DE PATOLOGÍAS

La alteración de la composición de la microbiota se denomina disbiosis, es decir, produce efectos perjudiciales para el huésped y se asocia al desarrollo de algunas enfermedades gastrointestinales, metabólicas, neurológicas y cardiovasculares. A continuación, desarrollaremos las más destacadas:

En cuanto a las enfermedades digestivas que pueden desarrollarse a causa de la disbiosis en la microbiota intestinal, o que están implicadas, se encuentran patologías como las siguientes:

Respecto a las enfermedades metabólicas

- Diabetes: se han encontrado diferencias significativas en la microbiota de individuos que padecen diabetes con respecto a individuos sanos. La relación que existe entre la disbiosis y la diabetes se basa en la implicación de la microbiota en el sistema inmunitario. (64)

- Obesidad: en esta patología la microbiota juega un papel fundamental a la hora del desarrollo de esta, la microbiota en un estado de obesidad aumenta su capacidad de fermentación y obtención de energía de la dieta. La disbiosis microbiana afecta al metabolismo de hidratos de carbono y la producción de ácidos grasos de cadena corta. (65)

A la disbiosis microbiana se le relaciona con el desarrollo de algunas enfermedades neurológicas, debido a su conexión directa entre el intestino y el cerebro. Es por ello por lo que una alteración de la microbiota puede afectar de manera negativa en algunos de los siguientes estados patológicos.

- Alzheimer: la disbiosis en esta patología tiene una gran influencia en cuanto a su aparición ya que aumenta la permeabilidad del intestino y barrera hematoencefálica y también segrega una serie de sustancias como las citoquinas inflamatorias que están directamente relacionadas con la enfermedad. Debido a la disbiosis, se produce una disminución de sustancias beneficiosas como pueden ser los ácidos grasos cadena corta, y aumentan la producción de sustancias que son nocivas y que provocan una progresión de la patología del Alzheimer, como pueden ser los amiloides. (66)
- Ansiedad y depresión: debido a la implicación de la microbiota en las vías tanto metabólicas como inmunológicas puede provocar el desarrollo o empeoramiento del cuadro de ansiedad. De la misma manera, en la patología de la depresión y la microbiota están relacionadas, la depresión puede provocar modificaciones en la microbiota ya que se altera el eje intestino cerebral, al igual que una modificación de la microbiota intestinal puede generar una alteración en el funcionamiento normal del sistema inmunológico y provocando deficiencias de triptófano. (59)

Por último, vamos a hablar de la disbiosis microbiana y su implicación en las enfermedades cardiovasculares. La disbiosis microbiana va a jugar un papel fundamental a la hora de desarrollar o agravar enfermedades cardiovasculares (ECV), como puede ser la aterosclerosis. Los principales factores de riesgo de las ECV son la diabetes y la obesidad, factores de riesgo en los cuales ya hemos nombrado la implicación de la disbiosis microbiana.(59)

1.2.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Existen distintos factores que pueden afectar a la composición de la microbiota intestinal. (Tabla 1) Por un lado, existen factores de modificación que pueden alterar la composición de la microbiota, como pueden ser el tabaquismo, la edad, genética, el consumo de antibióticos...

Tabla 1. Factores que influyen sobre la composición de la microbiota.

FACTOR DE MODIFICACIÓN	EFECTO EN LA COMPOSICIÓN
Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"> - No fumadores: abundancia de <i>Firmicutes</i> y <i>Actinobacterias</i> y baja concentración de <i>Bacteroidetes</i> y <i>Proteobacterias</i> - Fumadores: en la cavidad oral se observa una propagación de <i>Porphyromonas</i> y <i>Neisseria</i> y una disminución de <i>Gemella</i>. (67)
Ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> - La realización de ejercicio de manera continuada promueve el enriquecimiento de la diversidad de la microbiota intestinal. - Aumentan géneros bacterianos como los <i>Lactobacillus</i> y disminuyen otros como las <i>Proteobacteria</i>. Generalmente se debe a estilos de vida que implican rutinas de ejercicio establecidas. También presentan un estado de inflamación menor. (67)
Impactos geográficos	<ul style="list-style-type: none"> - La composición de la microbiota intestinal se puede ver afectada por factores geográficos como pueden ser los atmosféricos, genéticos, dietéticos, etc... - Una diferencia observada entre los países industrializados frente a los que no lo están, es una mayor proporción de <i>Firmicutes</i> en la microbiota intestinal. (59) - Un estudio realizado en las distintas regiones de España afirmó que el microbioma español está dominado por <i>Firmicutes</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Proteobacterias</i>, <i>Verrucomicrobia</i> y <i>Actinobacteria</i>. (83) - Se observaron diferencias entre los perfiles que vivían en las islas con respecto a los que vivían en la España continental. Pero no se encontraron diferencias significativas entre las regiones de la España mediterránea y el resto de la península. (83)
Edad	<ul style="list-style-type: none"> - Primer año de vida: periodo más importante en el desarrollo de la microbiota intestinal. La colonización más extensa se da tras el nacimiento - Personas mayores: reducción significativa de <i>Bacteroides</i> y <i>Bifidobacterias</i>. (68)
Genética	<ul style="list-style-type: none"> - La genética del huésped influye en la variedad que presenta su microbiota intestinal, esto se debe a la relación que existe entre los genes y la inmunidad innata. (59)

Los dos factores que más influyen en la modificación del microbioma humano son la edad y la dieta, es por ello por lo que a continuación vamos a desarrollar dichos factores de modificación. Por un lado, la edad como un factor no modificable, pero, por otro lado, nos encontramos la alimentación como principal factor de modificación que sí podemos modificar y mejorar. (59) (68)

La composición microbiana intestinal va variando en función de la edad, este conjunto de microorganismos comienza en periodos previos al nacimiento. El periodo de colonización más extenso es tras el nacimiento. Tras el primer año de vida, el cual supone el periodo más crítico en el desarrollo de la microbiota, se da la estabilización de esta. Podemos dividir estas primeras etapas del ser humano de la siguiente manera:

- 2-5 años: más estable con una composición mayoritaria de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*
- 7 - 12 años: microbiota especialmente implicada en la síntesis y vitamina B12
- 11-18 años: mayor cantidad de géneros como *Clostridium* y *Bifidobacterium* en comparación con los adultos

Una vez pasa esta etapa infante-juvenil, se establece la microbiota sana en la que predominan *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, además de otras especies. Así debería permanecer hasta que se alcanzan los 65 años. Es a partir de esa edad cuando empieza a degenerarse la función y composición de la microbiota. Este empeoramiento a causa del envejecimiento se debe también a causa de la aparición de problemas en relación con la salivación y dentición, esto favorece la aparición de mayor número de organismos patógenos. También se destaca la disminución en la producción de ácidos de cadena corta en la etapa del envejecimiento. Todos estos cambios también se ven asociado a un mayor consumo de fármacos en esta etapa vital, cambios en la alimentación y estilo de vida, y aparición de nuevas enfermedades.(68) (59)

Por último, el factor al que se le atribuye mayor relevancia en la modificación de la composición microbiana intestinal es la alimentación. La dieta puede ser una herramienta de uso beneficioso para la microbiota, pero también puede tener efectos perjudiciales, incluso causar disbiosis. Como hemos nombrado anteriormente, tras el nacimiento, el primer año de vida es fundamental en el establecimiento de la microbiota intestinal, la alimentación esta etapa va a ser crucial, ya que la microbiota se va a ir ajustando a un continuo cambio de nutrientes. (66)

Durante la vida adulta, existen factores dietéticos que van a afectar a la composición microbiana. Entre estos factores encontramos el consumo de fibra dietética y su implicación en el mantenimiento de la función que ejerce la barrera mucosa del intestino. Por otro lado, ya hemos nombrado el consumo de carnes rojas y la consecuente producción de compuestos denominados TMAO que suponen un riesgo cardiovascular aterosclerótico. (59) La microbiota tiene un papel fundamental en el proceso aterosclerótico. De los géneros ya definidos, el dominio *Bacteroides* se asocia al consumo de proteínas

animales, grasas saturadas y aminoácidos. El enterotipo conocido por *Prevotella* destacaba por estar en altas concentraciones en aquellas personas que cuentan con una dieta elevada en carbohidratos y azúcares libres. Los pacientes ateroscleróticos presentan un microbioma alterado en comparación con pacientes sanos, siendo más proinflamatorio y cobrando especial importancia el TMAO.(12)

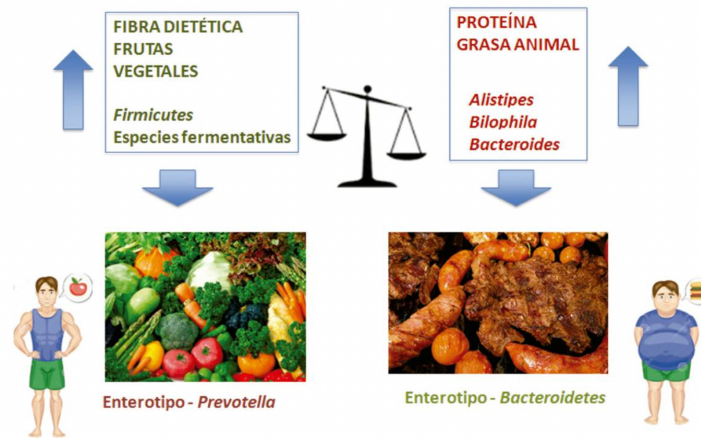
La dieta puede alterar el funcionamiento normal de la microbiota. La fibra dietética es utilizada como sustrato en la microbiota intestinal, por eso tendrá unos efectos diferentes en función del tipo de fibra.(69)

- **Fibras no fermentables:** generan un aumento del tránsito intestinal y por tanto disminuye la disponibilidad de nutrientes para la microbiota por lo que disminuye su crecimiento. Este tipo de fibra absorbe ácidos biliares, este ácido impide la proliferación de algunos géneros de la microbiota.
- **Fibras fermentables:** favorece el crecimiento de microorganismos que van a ser utilizados como sustrato

La fibra es fermentada en la microbiota dando lugar a AGCC, principal fuente de energía para nuestro organismo en muchos de los procesos que se dan en él, también se encargan de regular el equilibrio entre la síntesis, oxidación y lipólisis de ácidos grasos. Otros mecanismos que inducen la fibra en la microbiota es la estimulación de IgA, modulación de citoquinas... (69)

Existen estudios en los que se demuestra que el consumo de una dieta en la que predomina la fibra dietética y es baja en grasas se asocia a una microbiota más diversa y rica en el género *Prevotella*. (59)
(69)El incremento de la ingesta de proteínas y grasas sumado a la ausencia de consumo de grasa dietética aumenta la cantidad de microorganismos que van a ser tolerantes a los ácidos biliares y por tanto, estarán en menor proporción aquellos microorganismos que se encargan de metabolizar los carbohidratos complejos, principalmente de frutas y verduras, en este tipo de dietas predominan géneros como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Bilophila*. (69)

Figura 3. Relación inversa entre la concentración mayor en *Prevotella* frente a una composición mayor en *Bacteroidetes*. *



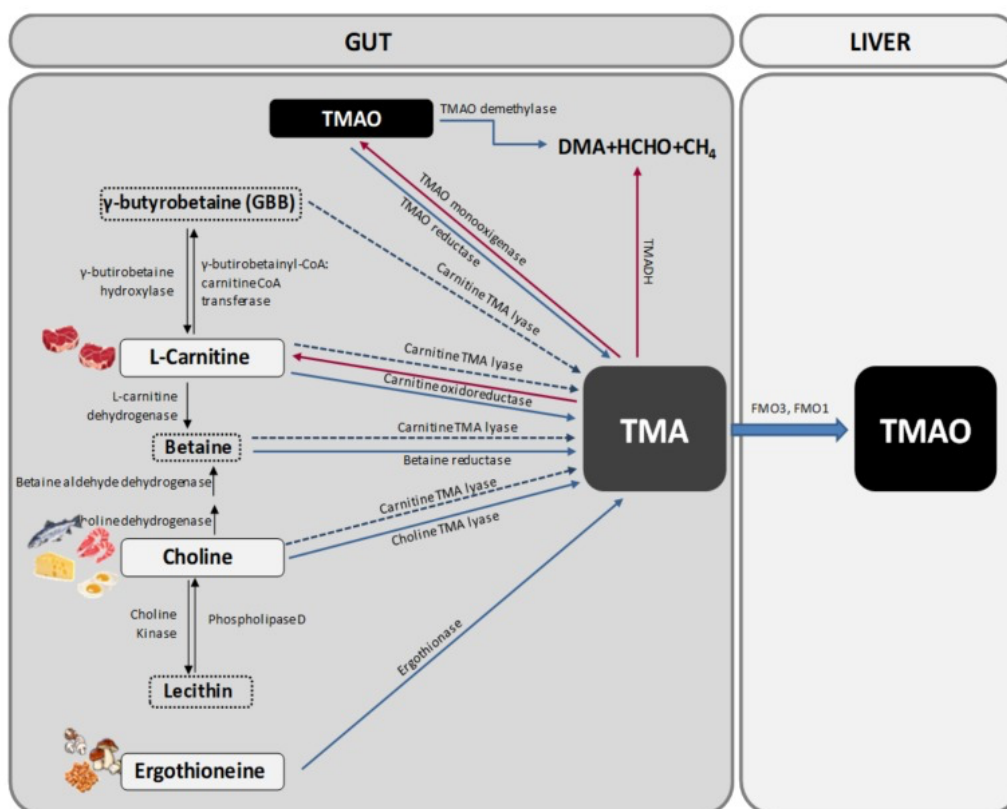
* Adaptado de Álvarez Calatayud G y cols. (69) El consumo de fibra dietética, frutas y vegetales se asocia con un enterotipo bacteriano que predomina el género *Prevotella* y *Firmicutes*, se tratan de especies fermentativas. Este entorno microbiano favorece el estado óptimo de salud. Por lo contrario, el predominio de consumo de carnes rojas, proteína y grasa animal favorece un enterotipo totalmente contrario donde predominan los *Bacteroidetes*, que fomenta un estado de salud poco saludable.

1.3 N-ÓXIDO DE TRIMETILAMINA (TMAO)

El N-óxido de trimetilamina (TMAO), es son las siglas que hacen referencia al N-óxido de trimetilamina. Se trata de un compuesto orgánico que aumenta en la sangre al haber ingerido L-carnitina y fosfatidilcolina a través de la dieta. La L-carnitina está presente mayoritariamente en carnes rojas y también en productos lácteos. Por otro lado, la fosfatidilcolina proviene de productos lácteos, hígados y carnes rojas. soja, yemas de huevo... (70)

La microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la formación del compuesto, ya que se forma el TMAO a partir de la trimetilamina. La microbiota tiene la capacidad de transformar la colina y la carnitina en el que será el precursor del TMAO, la trimetilamina (TMA). Posteriormente será metabolizada por la enzima denominada FMO3 que dará lugar a la formación del compuesto que conocemos por TMAO. (71) Los precursores TMA se forman en la luz intestinal una vez la microbiota ha metabolizado la carnitina y colina, se absorberá y será enviada al hígado donde los compuestos FMO la convierten en lo que conocemos por compuestos TMAO. (72)

Figura 4. Metabolismo del TMA precursor del compuesto TMAO. *



* Adaptado de Janeiro MH y cols. (72) TMA se forma en la luz intestinal una vez que la microbiota ha metabolizado la colina y los compuestos que contienen colina de la dieta y la carnitina. Se puede absorber desde el intestino y de ahí ser enviada al hígado donde se convertirá en TMAO gracias a la FMO3 y FMO.

Se ha evidenciado que existe una relación entre los niveles de TMAO en sangre y un elevado riesgo cardiovascular, no sólo se relaciona con eventos cardiovasculares, sino que los niveles de TMAO en sangre generan alteraciones metabólicas que contribuyen al aumento de riesgo cardiovascular. (70)

Entre alguno de los efectos metabólicos que se describen en los estudios realizados, se han comprobado el compuesto TMAO, es el precursor de muchas de las condiciones metabólicas que derivan en la aterosclerosis, entre ellos encontramos: la disfunción endotelial, formación de células espumosas, inflamación en las células vasculares,... (70) Por tanto un elevado nivel de TMAO y sus precursores en sangre se ha relacionado con el aumento del riesgo a padecer aterosclerosis. (71)

Existen diversos estudios que han relacionado que los niveles de TMAO son más elevados en aquellos sujetos que padecen enfermedad coronaria comparado con sujetos sanos, incluso con pacientes diabéticos que ya cuentan con una patología que eleva el riesgo cardiovascular. (70) También se consideran los niveles de TMAO indicadores de enfermedad cardiovascular debido la relación que

existe entre los niveles plasmáticos de TMAO y el riesgo de padecer ECV, diversos estudios comprobaron que la insuficiencia cardiaca aguda se podía predecir gracias a los niveles plasmáticos de TMAO. (70)

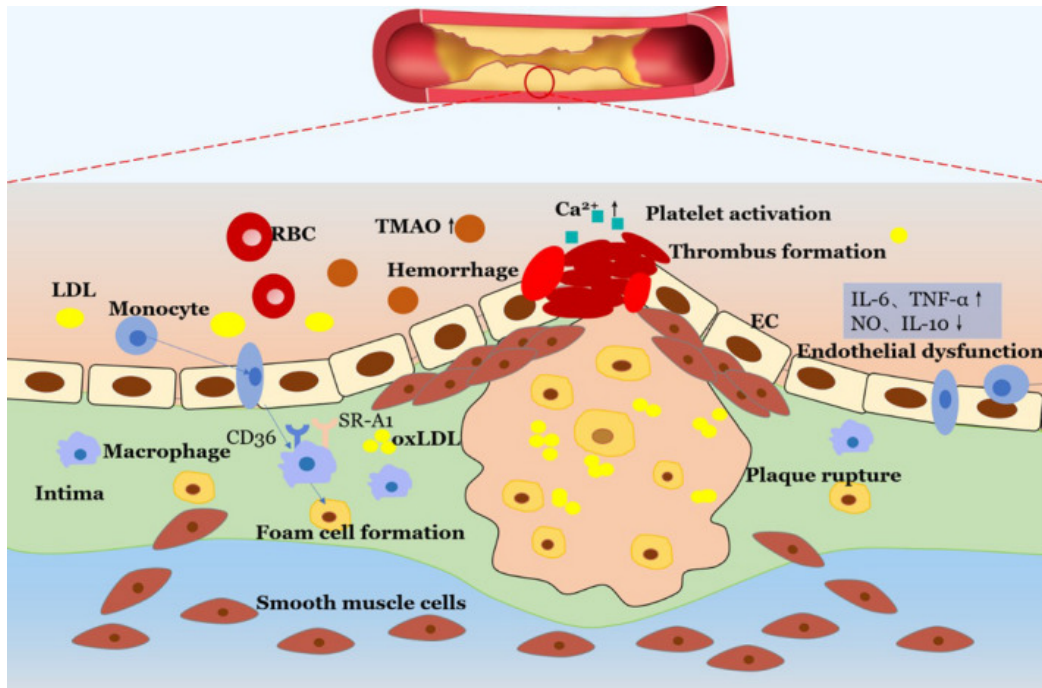
A los compuestos TMAO se les atribuye la capacidad de alterar el metabolismo del colesterol, la homeostasis de los lípidos y hormonas. Una elevada cantidad de TMAO en sangre favorece la entrada de macrófagos de colesterol lo que conlleva una formación de células espumosas que llegan a generar lesiones ateroscleróticas. (71)

El metabolismo del colesterol y algunos esteroides se ve alterado. Además, estos compuestos aumentan los macrófagos de los receptores que promueven el almacenamiento de lípidos y la creación de células espumosas. (72)

Estudios clínicos han confirmado que existen relaciones estrechas entre los niveles de TMAO y los eventos ateroscleróticos. En dichos estudios también se asociaron los niveles elevados de TMAO en sangre, con un aumento en el pronóstico de resultados adversos y mortalidad. Por tanto, el metabolito TMAO es considerado un factor proaterogénico que de forma activa participa en el desarrollo de la aterosclerosis, influye también en el tamaño de la placa aterosclerótica y, por tanto, tendrá gran influencia en la formación y desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. (7)

Los compuestos de TMAO a parte de la formación de células espumosas y la disfunción endotelial, puede activar plaquetas y generar trombos, lo que hace que la placa de ateroma se vuelva vulnerable a la ruptura. (Figura 5) (7)

Figura 5. Papel del compuesto TMAO en el desarrollo y formación de lesiones ateroscleróticas. *



* Adaptado de Zhu Y, Li Q, Jiang H. (7) Los niveles altos de TAMO en sangre ejercen un papel fundamental en la formación de las células espumosas y la disfunción endotelial, activa plaquetas y genera trombos, así hace que la placa aterosclerótica sea más vulnerable a la ruptura.

Se ha observado que los pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 se ha observado una microbiota con mayor capacidad de producir TMA y por tanto aumentar los niveles de TMAO en plasma. (72)

Debido a la relación que existe entre la formación de compuestos TMAO y la microbiota, la dieta también va a tener un papel importante en la formación de TMAO ya que esta puede modificar la composición de la microbiota intestinal. El TMAO se genera especialmente a partir de alimentos proteicos, especialmente a partir de la colina, por lo que la dieta es fundamental en la regulación de su producción. Existen diferentes tipos de dietas que pueden contribuir a un aumento de los niveles de TMAO en sangre como puede ser una dieta rica en grasas, sin embargo, una dieta baja en proteínas se ha asociado a niveles más bajos de TMAO en sangre. Cabe destacar que las dietas ricas en almidón no dirigible han mostrado un aumento en los niveles de TMAO en sangre a corto plazo. Existen distintas implementaciones que pueden contribuir al aumento de los niveles de TMAO plasmáticos como puede ser la Histidina. (72)

A continuación, mostramos una tabla en la que se recogen algunos tipos de dieta y su posible influencia en la microbiota y los niveles de TMAO. (tabla 2)

Tabla 2. Tipos de dieta y su efecto en la microbiota y los niveles de TMAO.(72)

Tipo de Dieta	Efectos en microbiota intestinal	Efectos en los niveles de TMAO	Observaciones
Dieta rica en grasa	Aumentan la concentración de <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacterias</i> . Disminuye la concentración de <i>Bacteroidetes</i>	Aumenta los niveles de TMAO tras la ingesta de alimentos.	Niveles elevados de TMAO suponen una alteración en el metabolismo y por tanto un aumento del riesgo CV.
Dieta baja en grasa	Aumenta la concentración de <i>Bacteroidetes</i> y disminuye la cantidad de <i>Firmicutes</i>	Menor producción de TMAO	Disminuye la concentración de TMAO en sangre y sus consecuencias asociadas.
Dieta rica en proteínas	La elevada ingesta de proteínas animales puede modificar la población bacteriana de la microbiota por su alta concentración en colina.	Aumenta TMAO en orina	El nitrógeno que es excretado al día por la vía urinaria se correlaciona directamente con el consumo de proteína
Dieta baja en Proteínas		Disminuye el TMAO en orina	Contribuye a mantener los niveles de TMAO bajos en plasma

Los niveles de TMAO también se han relacionado con otras patologías cuya asociación con la microbiota ha sido establecida, como el cáncer o los trastornos neurológicos. (71)

Finalmente debido a la asociación que existe entre el compuesto TMAO y distintas patologías, se han planteado distintas estrategias para tratar dichas enfermedades, enfocándose en la microbiota y sus metabolitos. Se cree que el uso de probióticos y prebióticos podría tener un impacto favorable en la composición de la microbiota. Por un lado, los probióticos aportan cepas bacterianas específicas mientras que los prebióticos incluyen aquellos alimentos no digeribles que fomentan el aumento de las especies bacterianas beneficiosas para el organismo. Estos alimentos se creen ser capaces de disminuir aquellas especies de bacterias que son capaces de sintetizar TMA y aumentar aquellas especies bacterianas que son capaces de agotar dichos metabolitos incluso aumentar el número de bacterias que no son capaces de convertir la colina y carnitina en compuestos TMA que darán lugar a TMAO. (72)

2. OBJETIVOS

La enfermedad cardiovascular es una de las patologías más prevalentes en la actualidad y las de mayor índice de morbilidad y mortalidad. La gran mayoría de esas enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionadas con el proceso aterosclerótico. Se conocen cuales son los principales factores de riesgo de la aterosclerosis, pero debido auge que tiene hoy en día la importancia de la alimentación en el desarrollo de algunas patologías, se han descubierto efectos que tiene la microbiota ante el consumo de distintos alimentos que ingerimos en la dieta, en relación con el desarrollo de la aterosclerosis.

Una de las líneas de investigación en auge es la formación de compuestos N-óxido de trietilamina (TMAO), por la microbiota intestinal, por el consumo de productos cárnicos. Este compuesto deriva del metabolismo bacteriano, por la interacción de la trietilamina (TMA) y la enzima flavina monooxigenasa 3 (FMO3) (poderoso modificador del metabolismo del colesterol). La vía TMA/FMO/TMAO depende en gran parte de los componentes de la dieta y se está comprobando su papel en la patogenia de enfermedades cardiovasculares, concretamente en el desarrollo de aterosclerosis.

El objetivo de esta revisión bibliográfica ha sido explorar el efecto de los factores dietéticos sobre la microbiota intestinal, especialmente valorando el efecto del TMAO, y su impacto en el desarrollo de aterosclerosis, en base a eso, se establecen los siguientes objetivos:

1. La asociación del TMAO con la enfermedad cardiovascular, especialmente, la aterosclerosis:
Uno de los objetivos de esta revisión es evaluar cómo los niveles elevados de TMAO en sangre influyen en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Se cree que el TMAO tiene una relación directa con el desarrollo de la placa de ateroma y por tanto el desarrollo de la aterosclerosis. A través de esta revisión se evalúan los mecanismos por los cuales estos compuestos influyen en dicho desarrollo patológico.
2. El efecto de la dieta sobre la producción del TMAO:
Los compuestos TMAO se forman a través de precursores que ingerimos en la dieta. Uno de los objetivos de esta revisión es establecer qué alimentos o tipos de dieta incluyen en el aumento de TMAO en sangre.
3. Los mecanismos involucrados en la producción de TMAO en la microbiota: Dado el efecto que tienen los compuestos TMAO. El último objetivo de este trabajo es establecer cuáles son los mecanismos a través de los cuales en la microbiota se genera la producción de TMAO cuando se ingieren aquellos alimentos que contienen los precursores del compuesto.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda sistemática de artículos relevantes a través del uso de Pubmed, Cochrane y google Scholar, para identificar aquellos artículos y estudios que investigaron los efectos de la dieta en la composición microbiana y el efecto en la concentración plasmática de TMAO y su posible relación con el proceso aterosclerótico. La estrategia de búsqueda de estos artículos se basó en la combinación de distintos términos relacionados con la aterosclerosis y TMAO.

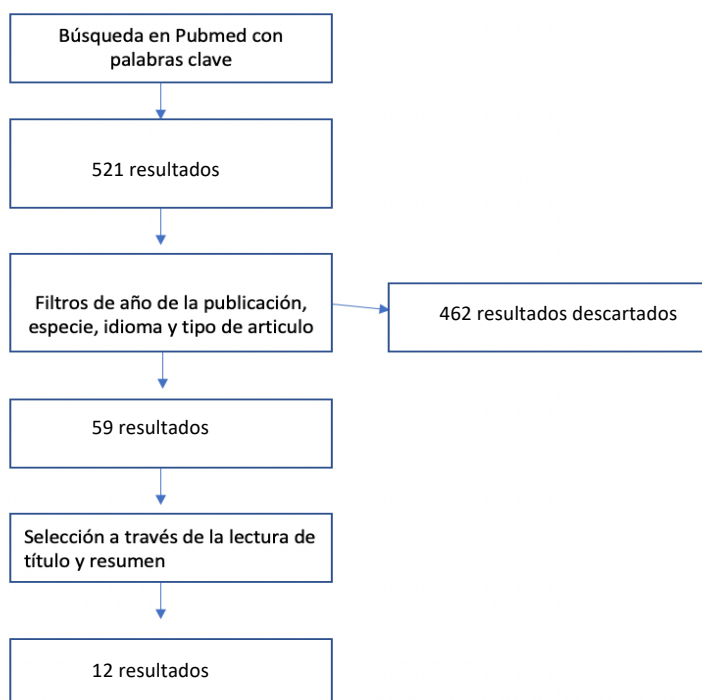
De los artículos encontrados se descartaron parte de ellos en base a unos criterios, se incluyeron aquellos artículos que correspondan a: estudios realizados en humanos, artículos publicados en revistas y bases de datos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas... Los artículos seleccionados eran de antigüedad máxima 5 años, en inglés o en español.

La búsqueda se realizó en inglés utilizando las siguientes palabras claves: atherosclerosis, cardiovascular events, TMAO, gut microbiota, diet, nutrition, L-carnitine, choline, red meats and Fats.

- ((gut microbiota [Title/Abstract]) AND (TMAO[Title/Abstract])) AND (atherosclerosis [Title/Abstract]): se obtienen 140 resultados, a los cuales se les aplica el filtro de menos de 5 años y se reduce el número de artículos a 115, de los cuales uno se descarta 3 al seleccionar los idiomas inglés y español quedando 112 disponibles. Aplicamos los filtros de ensayos clínicos y los resultados se reducen a 4 artículos, descartando los restantes. De esos 4 artículos son seleccionados 3 ya que, tras leer el título y resumen de ambos, establece la relación entre TMAO, microbiota y aterosclerosis.
- (diet [Title/Abstract]) AND (TMAO[Title/Abstract]): se obtienen 342 resultados a los que se les aplica el filtro de menos de 5 años e idioma inglés y español y texto libre y 172, de los cuales se obtienen 23 resultados aplicando el filtro de ensayo clínico, meta análisis y ensayo cruzado aleatorizado. De esos 23 artículos, dos artículos ya habían sido seleccionados anteriormente, tras leer el título y resumen se seleccionan 4 artículos que cumplen con los requisitos.
- (TMAO[Title/Abstract]) AND (cardiometabolic risk factors [Title/Abstract]): se obtienen 7 resultados. Aplicamos el filtro de menos de 5 años e idiomas inglés y español y se reduce a 6. Seleccionamos los filtros ensayo clínico, meta análisis y ensayo cruzado aleatorizado y se reducen a 3 resultados. De esos artículos, tras leer el título y resumen seleccionamos 1 que más se centra en nuestros objetivos.

- ((gut microbiota) AND (trimethylamine-N-oxide)) AND (coronary syndromes): se obtienen 32 resultados, a los cuales aplicamos los filtros de menos de 5 años y texto completo libre, se obtienen 26 resultados. Aplicamos el filtro para especie, humanos y se redujo a 13 artículos. Tras leer el título y el resumen seleccionamos 4 artículos.

Figura 6. Diagrama de flujo de los resultados obtenidos en la búsqueda de Pubmed.



A los artículos seleccionados a través de las palabras clave fue necesario aplicar filtros en base al año de publicación, en este caso seleccionamos menos de 5 años. Idiomas inglés y español, que fuesen realizados en humanos y fuesen texto completo de libre lectura.

Además de utilizar Pubmed como principal método de búsqueda, se utilizaron las referencias bibliográficas citadas en los artículos seleccionados para indagar en los contenidos. En alguna ocasión ha sido necesario hacer uso de Alcorce mediante la Universidad de Zaragoza para poder consultar aquellos artículos que no eran de libre acceso.

Todos los artículos seleccionados en esta revisión bibliográfica han sido citados a través de Zotero en estilo Vancouver, los artículos eran añadidos a Zotero una vez leídos y analizados.

4. RESULTADOS

A través de la revisión sistemática de los estudios relevantes encontrados en las bases de datos, establecemos los siguientes resultados. Todos ellos se encuentran resumidos en la Tabla 3, en la que se exponen los estudios seleccionados, el objetivo de cada uno de ellos y las conclusiones aportadas.

4.1 INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA PRODUCCIÓN DE TMAO Y MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA MICROBIOTA.

El compuesto TMAO se puede generar en la microbiota a través de precursores mayoritariamente L-carnitina y colina, precursores que se obtienen de la dieta. Existen distintos estudios que han comprobado el aumento de la concentración de TMAO en relación con la dieta administrada. (73)

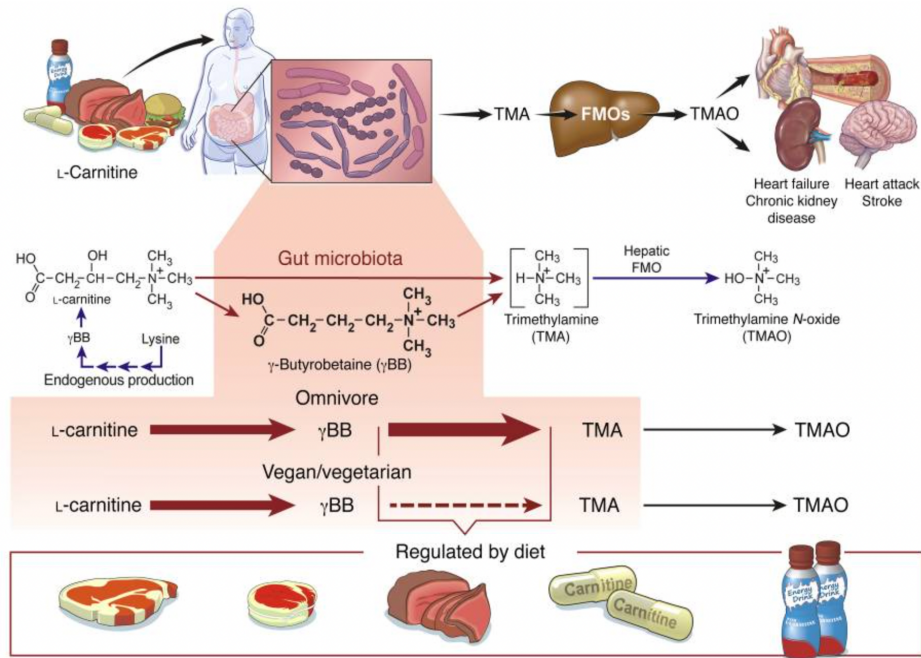
Se sabe que los almidones resistentes alteran la microbiota intestinal, por ello, existen estudios que se han centrado en determinar si las dietas que difieren en contenido de Carbohidratos y almidones resistentes afectan a los niveles de TMAO en sangre.(73)

Uno de esos estudios se trata de un ensayo cruzado en el que 52 hombres y mujeres consumieron una dieta de referencia durante un periodo de 2 semanas y posteriormente durante 2 semanas, de manera aleatoria se asignaron dietas altas en almidones resistentes y otras bajas en almidones resistentes. Se observó que una dieta baja en carbohidratos, la ingesta elevada de almidones resistentes provocó niveles elevados de TMAO y por tanto mayor riesgo de ECV. (73)

De manera reciente se demostró que la L-carnitina no se convierte directamente en TMA, sino que se convierte en un metabolito denominado γ -butirobetaina (γ -BB). Este metabolito γ -BB será el encargado de la formación de TMA y su posterior transformación en TMAO. Este estudio, comprobó que una suplementación con γ -BB el compuesto TMA y, por tanto, una mayor producción de TMAO.

Por último, se demostró que los omnívoros presentaban una mayor producción de TMAO que los veganos/vegetarianos, pero además este último grupo, 4 de cada 7 participantes veganos/vegetarianos mostraron apenas capacidad para producir TMAO a partir de L-carnitina a pesar de haber sido suplementados 2 o más meses.(74) (Figura 7)

Figura 7. Metabolismo de L-carnitina y compuesto γ BB vinculado con la generación de TMAO. *



*Adaptado de Koeth RA y cols. (74). Una exposición de manera continua a L-carnitina induce a un mayor catabolismo de L-carnitina en la microbiota mediando principalmente el catabolismo de γ BB y así, produciendo TMA. La generación de TMA conlleva una mayor generación de TMAO.

Se especuló que esas diferencias existentes entre omnívoros y veganos y vegetarianos en la producción de L-carnitina y, por tanto, compuestos TMAO, se asocia al consumo de carnes rojas, pero es una hipótesis que debe ser estudiada. Este estudio concluye indicando que finalmente, queda demostrado que el consumo diario de L-carnitina puede provocar la transformación de γ -BB en TMA de manera dependiente de la microbiota intestinal generando una mayor producción del metabolito TMAO. (74)

Otro estudio se centró en observar la diferencia que existía en la producción de TMAO en función del consumo de carnes animales y productos vegetales. (75) Se trata de un estudio aleatorizado de diseño cruzado que compara el efecto de consumir productos vegetales y los productos animales en adultos sanos tras 2 semanas de consumo de 2 o más promociones de cada uno. Se observó que los niveles de TMAO aumentaban significativamente en aquel grupo que primero consumió carne y luego productos vegetales. Aquellos que se les asignó productos vegetales primero, siguiendo una dieta vegetariana durante 8 semanas, se podría haber alterado la microbiota de manera significativa en comparación a los que siguieron una dieta a base de productos cárnicos. Esta alteración en la microbiota del grupo que siguió la dieta vegetariana fue lo que les previno de la producción de TMAO cuando se inició la fase de consumo de productos animales posterior. Debido a estos resultados, se cree que el grupo que consumió primero una dieta vegetariana consiguió reducir la producción de TMA lo que genera una menor producción de TMAO en la segunda fase en la que se incluyen los alimentos cárnicos. El estudio

realizado, indica que estas comprobaciones forman una hipótesis que debe ser estudiada con mayor profundidad. (75)

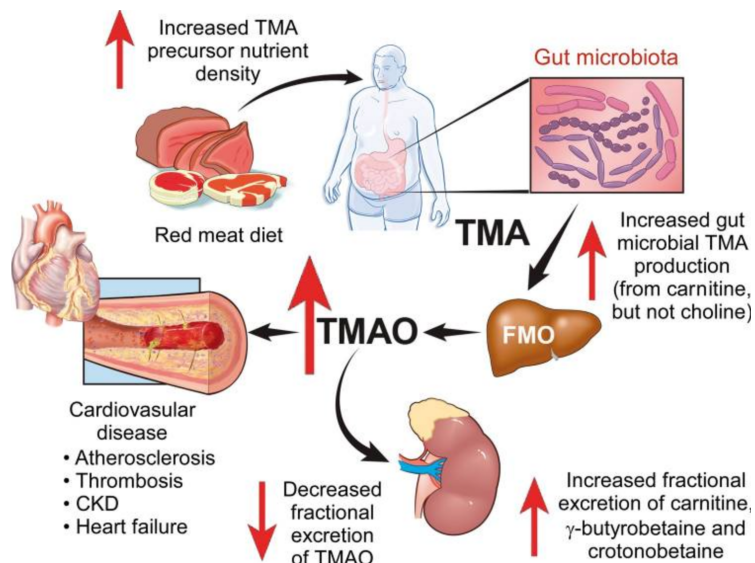
Otro estudio de intervención dietética controlados aleatorios se centró en explorar los patrones dietéticos basados en carnes rojas, blancas y proteínas no cárnicas y su impacto en los niveles de TMAO. Dicho estudio contaba con 113 participantes hombres y mujeres, que previamente debían consumir una dieta inicial durante 2 semanas: 49% carbohidratos, 14% proteínas y 37% grasas. Esta dieta inicial tenía como objetivo obtener detalles sobre la concentración de TMA y otros nutrientes de referencia. A los participantes se les asignó posteriormente 3 dietas experimentales en orden aleatorio, esas tres dietas eran similares, pero difieren en la proteína que contenían; una contenía proteína procedente de carne roja, otra proteína de carnes blancas y por último una que contiene proteínas de origen vegetal. Todas ellas eran isocalóricas con una duración de 4 semanas donde el 25% del valor calórico total de la dieta provenía de proteínas, entre cada una de las dietas existe un periodo de lavado. Los valores de TMAO y otros metabolitos se evaluaban al final de cada una de las dietas. Este estudio obtuvo resultados en los que se observaba que una dieta crónica a base de carnes rojas tras 1 mes de consumo, en comparación con las dietas a base de carnes blancas o proteínas no cárnicas, se observó un aumento en los niveles de TMAO en plasma, estos aumentaron hasta 3 veces más que en los otros dos tipos de dietas incluso algunos sujetos mostraron aumentos en los niveles de TMAO plasmático de hasta 10 veces más que el resto de los participantes asociados a otras dietas. (76)

Este estudio una vez obtuvo dichas observaciones quiso evaluar el impacto de la dieta a base de carnes rojas en la excreción renal fraccionada del TMAO.(76) La fracción de excreción renal fraccionada de un compuesto se refiere a la depuración renal del compuesto dividida por la tasa de filtración glomerular. Se demostró que, tras un mes de la ingestión de la dieta basada en carne roja, se reducía la tasa de excreción fraccional de TMAO, es decir el riñón se volvía menos eficiente a la hora de eliminar TMAO por tanto aumentan los valores plasmáticos. El consumo de carnes rojas genera un aumento en la concentración de TMAO mediante los siguientes mecanismos:

- Aumento de la densidad de nutrientes precursores de TMA en la dieta
- Aumento de la producción de TMA/TMAO en la microbiota a partir de carnitina, en ausencia de colina
- Disminución de la excreción renal de TMAO

Dichas comprobaciones concluyeron que la suspensión del consumo de dietas basadas en carnes rojas reduce la concentración de TMAO plasmático en 4 semanas.

Figura 8. Mecanismos de aumento de TMAO inducidos por el consumo de carnes rojas. *



*Adaptado de Wang Z y cols. (76) El consumo de carne roja a través de la dieta aumenta la producción de TMA en la microbiota utilizando como precursor la carnitina. Gracias a las flavinas FMO se da la producción del compuesto TMAO. El aumento de la concentración de TMAO deriva en ECV como la aterosclerosis, trombosis, enfermedades renales crónicas e insuficiencias renales.

4.2 INFLUENCIA DEL TMAO SOBRE LA ATEROSCLEROSIS

Los niveles de TMAO en sangre se han asociado directamente con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Un metaanálisis (77) incluyó 3 estudios para 923 pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, con el fin de evaluar la asociación que existe entre los compuestos TMAO en sangre y los eventos cardiovasculares. Uno de los estudios realizados en dicho meta análisis se centró exclusivamente en buscar la relación de los niveles de TMAO con los riesgos cardiovasculares. Este estudio se centró en evaluar a los pacientes que presentaban síndrome coronario agudo que provienen de dos cohortes diferentes. De este estudio se obtuvieron diversas conclusiones. (77)

Se observó que los sujetos que contaban con niveles altos de TMAO en plasma al inicio, tenían más probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en un periodo comprendido entre los 30 primeros días y los 6 meses. Los sujetos que fallecieron durante el periodo de seguimiento fueron aquellos que presentaron niveles más altos de TMAO. Los niveles de TMAO tienen una correlación significativa con las ECV, cuando los niveles de TMAO son elevados, aumenta el riesgo de incidente cardiovascular, esto fue comprobado también en las cohortes de Cleveland y Suiza (de donde provienen los sujetos). Estos estudios se suman a la creencia de que el mecanismo dependiente del TMAO con la microbiota intestinal, se puede utilizar como un marcador de pronóstico cardiovascular, además de ser un factor modificable para la prevención de eventos cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo. (77)

Por otro lado, un estudio se centró en observar como el metabolito TMAO estaba asociado con la carga aterosclerótica.(78) Para ello reunieron a 353 pacientes con evidencias de enfermedad coronaria aterosclerótica detectada entre 2012 y 2014. Se utilizó la puntuación SYNTAX y las características de la lesión para evaluar de manera cuantificativa la carga aterosclerótica, y por otro lado los niveles de TMAO fueron medidos en ayunas. Las características de los sujetos fueron las siguientes: edad media de 65 años, 79% hombres de los cuales el 80% contaba con hipertensión y el 30% con diabetes. El principal resultado del estudio fue demostrar la asociación significativa entre los niveles de TMAO en sangre en ayunas y los índices cuantificados por la puntuación SYNTAX y SYNTAX II sobre la carga de aterosclerosis coronaria. Se demostró que los niveles más altos de TMAO en sangre pueden ser utilizados para predecir de manera independiente, la presencia de características de lesión coronaria difusa que se relacionan con una alta gravedad y carga aterosclerótica. Este estudio consiguió apoyar las teorías sobre el efecto proaterogénico de los niveles elevados de TMAO.

Existen estudios realizados que también relacionan la intolerancia a la glucosa con los compuestos TMAO. Sugieren que los niveles altos de TMAO en la dieta pueden dificultar la señalización de la insulina, lo que genera una inflamación del tejido adiposo, uno de los principales factores de desarrollo y aumento de la carga aterosclerótica. Se trata del estudio prospectivo que utilizaba como medida de evaluación la puntuación SYNTAX y SYNTAX II. Más allá de las conclusiones en las que se planteaba la relación entre niveles altos de TMAO y una mayor carga en la enfermedad aterosclerótica, por tanto, asocian que la vía de formación de TMAO por la microbiota intestinal se relaciona con el desarrollo de las enfermedades coronarias y la patogénesis de enfermedades cardiovasculares. (78)

Un estudio Incluyó a 112 pacientes que habían padecido SCACEST, la edad media era 63 años y la mayoría de los participantes eran hombres. El objetivo del estudio fue investigar el cambio de los niveles de TMAO ante las terapias de prevención secundaria que se establece en pacientes con SCACEST y el impacto que tienen los niveles de TMAO en la patogenia de los eventos cardiovasculares. La prevención secundaria se basó en abandonar el hábito de fumar, establecer rutinas de ejercicio, dieta saludables y terapias farmacológicas. La dieta se basó en un 50-60% de carbohidratos, 20% de proteínas y entre un 20 y un 25% de lípidos. Se midieron los niveles de TMAO en estos pacientes al inicio una vez sufrido el infarto y 10 meses después, en la fase crónica. Este estudio terminó por concluir que a pesar de pautar la prevención secundaria en los pacientes con SCACEST, los niveles de TMAO que se evaluaron a los 10 meses del evento, es decir, en la fase crónica, aumentaron ligeramente. Ese aumento de los niveles de TMAO en la fase crónica se asoció con la complicación y progresión de la placa aterosclerótica, y predijeron futuros eventos cardiovasculares. (80)

Un estudio que quiso evaluar los efectos del TMAO plasmático que se genera a causa de dietas basadas en polifenoles, ácidos grasos de cadena larga o cereales integrales, y lo evaluaron en pacientes con alto

riesgo cardio metabólico.(82) Para evaluar dicho efecto, utilizaron dietas que se obtuvieron del Proyecto Etherpaths, se tratan de dietas ricas en polifenoles o ácidos grasos marinos omega 3 de cadena larga y por otro lado, del proyecto Healthgrain utilizaron la dieta basada en cereales integrales. Los participantes del estudio padecían síndrome metabólico y consecuentemente alto riesgo de padecer diabetes tipo 2 y desarrollar enfermedades cardiovasculares. En el estudio Etherpaths, se evaluó la microbiota intestinal debido a su supuesto efecto en la producción de TMAO. En este estudio, se relaciona inversamente la abundancia de bifidobacterias y las concentraciones de TMAO plasmático, Se cree que las *Bifidobacterias* podrían reconvertir el TMAO en TMA y así reducir las concentraciones de TMAO plasmático y a consecuencia de ello disminuir el riesgo ateroesclerótico.

Tabla 3. Resumen de los estudios utilizados para la obtención de los resultados en base a los objetivos del trabajo.

AUTORES	AÑO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Bergeron N y cols. (73)	2016	Determinar si dietas que difieren en cantidad de almidones resistentes y proporción de carbohidratos afectan a los niveles de TMAO en sangre.	Se observó que una dieta baja en carbohidratos, la ingesta elevada de almidones resistentes provocó niveles elevados de TMAO y por tanto mayor riesgo de ECV
Koeth RA y cols. (74)	2019	Establecer la relación del consumo de carnes rojas y la producción de TMAO a través de la l-Carnitina, comparando con dietas veganas.	el consumo diario de L-carnitina puede provocar la transformación de y-BB en TMA de manera dependiente de la microbiota intestinal generando una mayor producción del metabolito TMAO.
Crimarco A y cols. (75)	2020	Diferencias en la producción de TMAO en función del consumo de carnes animales y productos vegetales.	Se observó que los niveles de TMAO aumentaban significativamente en aquel grupo que primero consumió carne y luego productos vegetales. que el grupo que consumió primero una dieta vegetariana consiguió reducir la producción de TMA lo que genera una menor producción de TMAO en la segunda fase en la que se incluyen los alimentos cárnicos
Wang Z y cols. (76)	2019	Explorar el impacto que tiene en la producción de TMAO, el consumo de dietas basadas en carnes blancas, carnes rojas o proteínas vegetales.	una dieta crónica a base de carnes rojas tras 1 mes de consumo, en comparación con las dietas a base de carnes blancas o proteínas no cárnicas, se observó un aumento en los niveles de TMAO en plasma, estos aumentaron hasta 3 veces más que en los otros dos tipos de dietas incluso algunos sujetos mostraron aumentos en los niveles de TMAO plasmático de hasta 10 veces más que el resto de los participantes asociados a otras dietas.
Li XS y cols. (77)	2017	Evaluar la asociación entre la concentración de TMAO y la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes que han sufrido síndrome coronario agudo.	el mecanismo dependiente del TMAO con la microbiota intestinal, se puede utilizar como un marcador de pronóstico cardiovascular, además de ser un factor modificable para la prevención de eventos cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo.
Senthong V y cols. (78)	2016	Observar la asociación del compuesto TMAO en relación con la carga aterosclerótica.	Los niveles de TMAO en sangre son un predictor de la alta carga aterosclerótica en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica

Tabla 3. Resumen de los estudios utilizados para la obtención de los resultados en base a los objetivos del trabajo.

AUTORES	AÑO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Matsuzawa Y y cols. (80)	2019	<p>Evaluar los cambios en los niveles de TMAO entre la fase aguda del IAMCEST y la fase crónica (10 meses después) tras la implementación de los tratamientos de prevención secundaria.</p> <p>Comparar el impacto de los niveles de TMAO en la fase crónica en la progresión de la placa aterosclerótica y la eventos cardiovasculares tras sufrir IAMCEST.</p>	<p>Los niveles de TMAO que se evaluaron a los 10 meses del evento, es decir, en la fase crónica, aumentaron ligeramente. Ese aumento de los niveles de TMAO en la fase crónica se asoció con la complicación y progresión de la placa aterosclerótica, y predijeron futuros eventos cardiovasculares.</p>
Costabile G y cols. (82)	2021	<p>Efectos del TMAO plasmático generado a causa del consumo de dietas basadas en polifenoles, ácidos grasos de cadena larga o cereales integrales, en pacientes con alto riesgo cardiovascular.</p>	<p>Se relaciona inversamente la abundancia de bifidobacterias y las concentraciones de TMAO plasmático, Se cree que las <i>Bifidobacterias</i> podrían reconvertir el TMAO en TMA y así reducir las concentraciones de TMAO plasmático y a consecuencia de ello disminuir el riesgo aterosclerótico.</p>

5. DISCUSIÓN

De todos los estudios realizados en esta línea, la mayoría de ellos coinciden en que la relación directa entre la dieta, la formación de compuestos TMAO y el desarrollo de enfermedad aterosclerótica, es que el consumo de alimentos ricos en L-carnitina, colina y grasas saturadas, son los que promueven una mayor carga aterosclerótica, y además son los mayores precursores de compuestos TMAO. Son numerosos estudios los que tratan de establecer una relación directa del compuesto TMAO y la enfermedad aterosclerótica. Muchos de ellos coinciden en la misma hipótesis que sugiere que aquellos sujetos que desarrollan aterosclerosis contienen mayores niveles de TMAO plasmáticos, pero todos ellos aseguran que son hipótesis que requieren mayor estudio para comprobar su directa relación.

Los alimentos que mayor carga de L-carnitina y colina contienen, son especialmente las carnes rojas. Es por ello por lo que se mantiene la creencia de que una dieta basada en el consumo de carnes rojas favorece la vía metabólica del compuesto TMAO, dependiente de la microbiota intestinal, y por tanto se favorece el proceso de formación de la placa de ateroma. Por ello, una recomendación dietética frecuente en Enfermedad cardiovascular, aparte de la reducción del consumo de grasas saturadas que promueven también el acumulo en las arterias, es la eliminación o reducción al mínimo de carnes rojas por su posible asociación a causa del metabolito TMAO, en la formación de la placa de ateroma en las arterias... (76)

Recogiendo la información recaudada en cada uno de los artículos, se concluye que la microbiota tiene un influencia muy importante en el organismo, y la disbiosis de ésta puede conllevar procesos patológicos. La relación entre la microbiota y la producción de compuestos TMAO si ha sido comprobada, se ha demostrado que la exposición de manera continua a L-carnitina induce a un mayor catabolismo de L-carnitina en la microbiota mediando principalmente el catabolismo de γ -BB y así, produciendo TMA. La generación de TMA conlleva una mayor generación de TMAO. Además, se considera que todo este proceso es dependiente de la microbiota.(74)

Los principales mecanismos por los que el consumo de productos cárnicos genera estos compuestos son los siguientes: a) Aumento de la densidad de nutrientes precursores de TMA en la dieta, b) Aumento de la producción de TMA/TMAO en la microbiota a partir de carnitina, en ausencia de colina, c) Disminución de la excreción renal de TMAO. (76)

En cuanto a su efecto en las ECV, los estudios hablan de la actividad biológica que puede tener el compuesto TMAO para facilitar el desarrollo de la placa aterosclerótica. Otros estudios creen que la flavina monooxigenasa 3 (FMO3), principal enzima de formación de TMAO a través de TMA, se trata de un regulador del metabolismo de colesterol y esteroides, y se debe tener en cuenta su capacidad de generar resistencia a la insulina. (78)

Por último, en cuanto a la asociación de los compuestos TMAO con ECV, un estudio (80), se centró en observar los niveles de TMAO tanto en la fase aguda de los infartos de miocardio, como pasados 10 meses, en su fase crónica, una vez establecido el plan de prevención secundaria. Este estudio también pretendía comparar el impacto de los niveles de TMAO en la fase crónica en la progresión de la placa aterosclerótica y la eventos cardiovasculares tras sufrir infarto agudo de miocardio. Se demostró la elevación de los niveles TMAO a los 10 meses de sufrir el evento cardiovascular, esta elevación de la concentración de TMAO se asoció al desarrollo de la placa aterosclerótica y sus complicaciones. Por ello, se establece el TMAO como predictor de eventos cardiovasculares futuros.

A pesar de que sean necesarios más estudios que comprueben todos estos efectos, sí que se ha demostrado en diversos estudios, que aquellos pacientes que sufren ECV contienen los niveles de TMAO en sangre elevados.

La nutrición está estrechamente relacionada con las enfermedades cardiovasculares bien como factor de riesgo directo, o como potenciador de otros factores de riesgo cardiovasculares, como puede ser la hipercolesterolemia, la hipertensión, diabetes, obesidad, etc.... Por tanto, si la nutrición se considera un factor de riesgo cardiovascular, su influencia en la microbiota y cómo esta influye en la vía metabólica del compuesto TMAO, también va a serlo. En la mayoría de las revisiones bibliográficas y estudios encontrados en las bases de datos, hacen referencia a la dieta como factor de modificación de la microbiota intestinal, y como una disbiosis del ecosistema del microbioma afecta directamente al desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.

A pesar de ser necesarios más estudios que comprueben el efecto directo del compuesto TMAO en el desarrollo de la aterosclerosis, considero en base a la información recaudada, que el metabolito TMAO tiene un relación directa, en especial en la regulación de la resistencia a la insulina y el metabolismo del colesterol, y dichas modificaciones pueden estar directamente relacionadas con el acumulo de grasa en las arterias que forman la placa de ateroma, dando lugar al proceso aterosclerótico que puede derivar en diferentes eventos cardiovasculares.

Bien es cierto que se tratan la mayoría de ellos de hipótesis que requieren de mayor cantidad de estudios para comprobarlas. Considero que es una tema que se debe seguir estudiando ya que tal y como apuntan las hipótesis, si son correctos todos los efectos descritos para el metabolito TMAO, el control de la producción de estos compuestos facilitará el control de muchos factores de riesgo cardiovascular, y prevendrá de eventos cardiovasculares y el desarrollo de la aterosclerosis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller V, Micha R, Choi E, Karageorgou D, Webb P, Mozaffarian D. Evaluation of the Quality of Evidence of the Association of Foods and Nutrients With Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 3 de febrero de 2022;5(2):e2146705.
2. Artime E, Romera I, Díaz-Cerezo S, Delgado E. Epidemiology and Economic Burden of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Spain: A Systematic Review. *Diabetes Ther*. 1 de junio de 2021;12(6):1631-59.
3. Tasa de mortalidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes o las enfermedades respiratorias crónicas por comunidad autónoma, edad, sexo y periodo [Internet]. INE. [citado 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=46687#!tabsgrafico>
4. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. febrero de 2022;19(2):133-43.
5. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*. 1 de noviembre de 2016;113:600-9.
6. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 1 de abril de 2005;58(4):367-73.
7. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *Apmis*. mayo de 2020;128(5):353-66.
8. Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. febrero de 2007;60(2):184-95.
9. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 19 de febrero de 2016;118(4):620-36.
10. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E, Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, et al. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Interna México*. diciembre de 2018;34(6):910-23.
11. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. agosto de 2016;6(4):39608-39408.
12. Cretoiu D, Ionescu RF, Enache RM, Cretoiu SM, Voinea SC. Gut Microbiome, Functional Food, Atherosclerosis, and Vascular Calcifications—Is There a Missing Link? *Microorganisms*. 9 de septiembre de 2021;9(9):1913.
13. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21 de agosto de 2017;38(32):2459-72.
14. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al.

- Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 16 de agosto de 2019;5(1):56.
15. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, Theurl I, Iwamoto Y, Figueiredo JL, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. septiembre de 2013;19(9):1166-72.
 16. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 12(7):e9349.
 17. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 30 de octubre de 2020;21(21):8118.
 18. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 7 de enero de 2018;39(2):119-77.
 19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1 de octubre de 2012;33(20):2551-67.
 20. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 de enero de 2016;37(3):267-315.
 21. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. The Role of Gut Microbiota in an Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 18 de enero de 2021;22(2):915.
 22. Luo Y, Reis C, Chen S. NLRP3 Inflammasome in the Pathophysiology of Hemorrhagic Stroke: A Review. *Curr Neuropharmacol*. julio de 2019;17(7):582-9.
 23. Chauhan G, Debette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):124.
 24. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de septiembre de 2007;60(9):969-82.
 25. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 1 de diciembre de 2011;43(12):668-77.
 26. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 1 de marzo de 2008;61(3):299-310.
 27. Escobar E. Hypertension and coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. marzo de 2002;16 Suppl 1:S61-63.
 28. Lira c. Eumt. Impacto de la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular. *Rev*

- médica clínica las condes. 1 de marzo de 2015;26(2):156-63.
29. Nieto Iglesias J, Abellán-Huerta J, García López JC, Tárraga López PJ, Divisón-Garrote JA. Update on smoking. Alternatives for the management of patients with cardiovascular risk. *Hipertens Riesgo Vasc.* 1 de octubre de 2021;38(4):178-85.
 30. Bermúdez V, Acosta L, Aparicio D, Finol F, Canelón R, Urdaneta A, et al. Hábito tabáquico y enfermedad cardiovascular. 5:10.
 31. Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 1 de enero de 2005;22(1):32-6.
 32. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp.* agosto de 2009;24(4):415-21.
 33. Berciano S, Ordovás JM. Nutrición y salud cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2014;67(9):738-47.
 34. Manzur J F, Alvear S C, Alayón A. Consumo de ácidos grasos trans y riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* junio de 2009;16(3):103-11.
 35. Cabezas-Zábala CC, Hernández-Torres BC, Vargas-Zárate M, Cabezas-Zábala CC, Hernández-Torres BC, Vargas-Zárate M. Aceites y grasas: efectos en la salud y regulación mundial. *Rev Fac Med.* diciembre de 2016;64(4):761-8.
 36. Gómez Morales L, Beltrán Romero LM, García Puig J. Sugar and cardiovascular disease. *Nutr Hosp.* julio de 2013;28:88-94.
 37. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). *Aten Primaria.* mayo de 2016;48(5):325-36.
 38. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 18 de abril de 2018;17:57.
 39. Guijarro C, Cosín-Sales J. Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de mayo de 2021;33:25-32.
 40. Melendez QM, Krishnaji ST, Wooten CJ, Lopez D. Hypercholesterolemia: The role of PCSK9. *Arch Biochem Biophys.* 1 de julio de 2017;625-626:39-53.
 41. Arocha Rodulfo JI. Sedentarismo, la enfermedad del siglo xxi. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de septiembre de 2019;31(5):233-40.
 42. Leal E, Aparicio D, Luti Y, Acosta L, Finol F, Rojas E, et al. Actividad física y enfermedad cardiovascular. 2009;4:17.
 43. Murillo-Bonilla LM. Deterioro Cognitivo Vascular. *Rev Med Clínica.* 30 de septiembre de 2019;3(3):137-41.
 44. Gajardo L, Lecannelier E, Venegas R, Pérez L, Saldaña Á, Vargas G, et al. Diferencias en la

- aterosclerosis coronaria entre hombres y mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2 evaluados con el Score de Gensini. *Rev Chil Cardiol.* 2012;31(2):96-101.
45. Zilberman JM. Menopausia: hipertension arterial y enfermedad vascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 1 de abril de 2018;35(2):77-83.
 46. Rohlf I, García M del M, Gavaldà L, Medrano MJ, Juvinyà D, Baltasar A, et al. Género y cardiopatía isquémica. *Gac Sanit.* 18 de mayo de 2004;18(Supl.2):55-64.
 47. Navarro Lechuga É, Vargas Moranth R. Características epidemiológicas relacionadas con el género en hipertensos de raza negra. *Rev Salud Uninorte.* junio de 2009;25(1):88-100.
 48. Travieso JCF. Consideraciones genéticas sobre las dislipidemias y la aterosclerosis. 39(3):13.
 49. Arráiz Rodríguez N. Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. *Arch Venez Farmacol Ter.* junio de 2007;26(1):1-9.
 50. Láolvdaerroervuisizióm A. Aterosclerosis, inflAmAción e intervenciones Prevención, estAbilizAción y regresión de PIAcA. :10.
 51. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci.* 11 de diciembre de 2018;19(12):3988.
 52. Penié JB, Alfonso ARE. Papel de la nutrición en la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Importancia de los suplementos dietéticos: nutracéuticos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 1 de diciembre de 2011;11:13-7.
 53. Lobos Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Álvarez-Sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Aten Primaria.* 1 de agosto de 2009;41(8):463.e1-463.e24.
 54. Valentino G, Tagle R, Acevedo M. Dieta DASH y menopausia: Más allá de los beneficios en hipertensión arterial. *Rev Chil Cardiol.* diciembre de 2014;33(3):215-22.
 55. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. *Adv Nutr.* 1 de mayo de 2014;5(3):330S-336S.
 56. Urquiaga I, Echeverría G, Dussailant C, Rigotti A. Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet. *Rev Médica Chile.* enero de 2017;145(1):85-95.
 57. Aceña Á, Pello Lazaro AM, Egido J, González Parra E, Tuñón J. Vitamina D: aterosclerosis y cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 1 de enero de 2022;22:8-13.
 58. Cordero A, Masiá MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2014;67(9):748-53.
 59. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1 de diciembre de 2020;113(12):2019-40.
 60. Shapira M. Gut Microbiotas and Host Evolution: Scaling Up Symbiosis. *Trends Ecol Evol.* 1 de julio de 2016;31(7):539-49.
 61. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* enero de 2013;28:38-41.

62. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 1 de febrero de 2019;76(3):473-93.
63. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl).* 5 de octubre de 2016;129(19):2373-80.
64. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 de febrero de 2013;27(1):73-83.
65. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de noviembre de 2018;30(6):271-9.
66. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5026-43.
67. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the Respiratory Microbiome in Healthy Nonsmokers and Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de mayo de 2013;187(10):1067-75.
68. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 1 de septiembre de 2016;51(5):290-5.
69. Álvarez Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A, Álvarez Calatayud G, Guarner F, et al. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp.* 2018;35(SPE6):11-5.
70. Thomas MS, Fernandez ML. Trimethylamine N-Oxide (TMAO), Diet and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 17 de febrero de 2021;23(4):12.
71. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J.* 11 de febrero de 2021;20:301-19.
72. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 1 de octubre de 2018;10(10):1398.
73. Bergeron N, Williams PT, Lamendella R, Faghini N, Grube A, Li X, et al. Diets high in resistant starch increase plasma levels of trimethylamine-N-oxide, a gut microbiome metabolite associated with CVD risk. *Br J Nutr.* diciembre de 2016;116(12):2020-9.
74. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, Wang Z, Levison BS, Gu X, et al. l-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J Clin Invest.* 2 de enero de 2019;129(1):373-87.
75. Crimarco A, Springfield S, Petlura C, Streaty T, Cunanan K, Lee J, et al. A randomized crossover trial on the effect of plant-based compared with animal-based meat on trimethylamine-N-oxide and cardiovascular disease risk factors in generally healthy adults: Study With Appetizing Plantfood—Meat Eating Alternative Trial (SWAP-MEAT). *Am J Clin Nutr.* 11 de agosto de 2020;112(5):1188-99.
76. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, Li XS, Chiu S, Jia X, et al. Impact of chronic dietary red

- meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J*. 14 de febrero de 2019;40(7):583-94.
77. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J*. 14 de marzo de 2017;38(11):814-24.
 78. Senthong V, Li XS, Hudec T, Coughlin J, Wu Y, Levison B, et al. Plasma Trimethylamine N-oxide, a Gut Microbe-Generated Phosphatidylcholine Metabolite, is Associated with Atherosclerotic Burden. *J Am Coll Cardiol*. 7 de junio de 2016;67(22):2620-8.
 79. Miyake JH, Duong-Polk XT, Taylor JM, Du EZ, Castellani LW, Lusis AJ, et al. Transgenic expression of cholesterol-7-alpha-hydroxylase prevents atherosclerosis in C57BL/6J mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. enero de 2002;22(1):121-6.
 80. Matsuzawa Y, Nakahashi H, Konishi M, Sato R, Kawashima C, Kikuchi S, et al. Microbiota-derived Trimethylamine N-oxide Predicts Cardiovascular Risk After STEMI. *Sci Rep*. 12 de agosto de 2019;9:11647.
 81. Miao J, Ling AV, Manthena PV, Gearing ME, Graham MJ, Crooke RM, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat Commun*. 7 de abril de 2015;6:6498.
 82. Costabile G, Vetrani C, Bozzetto L, Giacco R, Bresciani L, Del Rio D, et al. Plasma TMAO increase after healthy diets: results from 2 randomized controlled trials with dietary fish, polyphenols, and whole-grain cereals. *Am J Clin Nutr*. 1 de octubre de 2021;114(4):1342-50.
 83. Latorre-Pérez A, Hernández M, Iglesias JR, Morán J, Pascual J, Porcar M, et al. The Spanish gut microbiome reveals links between microorganisms and Mediterranean diet. *Sci Rep*. diciembre de 2021;11(1):21602.