



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Enfermería de  
Valladolid  
Grado en Enfermería  
Curso 2018/19**

**EL IMPACTO DE LA MICROBIOTA EN  
LAS ENFERMEDADES  
CARDIOVASCULARES**

**Alumno: Daniel Martín Frutos**

**Tutora: M<sup>a</sup> José Castro Alija  
Cotutora: Ana García del Río**

## RESUMEN

**Introducción.** La composición de la microbiota aparece ligada a la salud y a la enfermedad. Las enfermedades cardiovasculares son de especial relevancia por la elevada prevalencia y mortalidad existente en todo el mundo. Hallando la relación que existe entre ambas, se podrán proponer los hábitos alimentarios que modifiquen la microbiota y mejoren la salud cardiovascular.

**Objetivos.** Identificar la relación entre la microbiota y las enfermedades cardiovasculares.

**Material y métodos.** Se realizó una revisión bibliográfica a través de las estrategias de búsqueda en español e inglés, utilizando las bases de datos: Pubmed, Google Académico, Science Direct y Dialnet, desde febrero hasta mayo del año 2019. Tras la búsqueda, se obtuvieron un total de 75 estudios para la elaboración del trabajo, aplicándose los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados.** La composición de la microbiota determina la producción de unos metabolitos determinados, siendo los más beneficiosos, los ácidos grasos de cadena corta, y el más problemático a nivel cardiovascular, la trimetilamina. Diferentes nutrientes y tipos de dieta pueden producir cambios en la microbiota, favoreciendo o protegiendo de la aparición de enfermedades cardiovasculares.

**Discusión.** N-óxido de trimetilamina es el compuesto que aparece más íntimamente ligado a la enfermedad cardiovascular. Por ello, se deberían realizar intervenciones, dirigidas a detectar el riesgo cardiovascular incluyendo N-óxido de trimetilamina, y reducir este compuesto en el caso de que fuese problemático.

**Conclusión.** Entre los distintos tipos de enfermedades cardiovasculares tratadas en el trabajo, se observan diferencias en la composición de la microbiota intestinal en humanos en comparación con grupos sanos. La intervención dietética se plantea como una alternativa terapéutica efectiva para mejorar la salud cardiovascular y la microbiota.

**Palabras clave:** Enfermedades cardiovasculares; microbiota; factor de riesgo; salud cardiovascular; composición bacteriana.

## ABSTRACT

**Introduction.** Microbiota's composition is linked to health and disease. Cardiovascular diseases are relevant due to high prevalence and mortality in the world. If it were known the relationship between microbiota and cardiovascular diseases, it would be able to suggest dietary habits, changing microbiota and improving cardiovascular health.

**Objective.** To identify the relationship between microbiota and cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** It was carried out a literature review through search strategies in Spanish and English, using databases: Pubmed, Google Academic, Scientific Direct and Dialnet, from February to May of 2019. It was obtained 75 scientific articles in total, applying inclusion and exclusion criteria.

**Results.** Microbiota's composition determines some metabolites production, the most beneficial metabolite is short-chain fatty acids, and the most problematic for cardiovascular system is trimethylamine. Some nutrients and diets would be able to produce changes in microbiota, promoting or protecting to suffer cardiovascular diseases.

**Discussion.** Trimethylamine-N-oxide is a compound that is linked to cardiovascular diseases. Because of that, it would be recommended to perform interventions that include trimethylamine-N-oxide to estimate cardiovascular risk and to reduce this compound, if the quantity were problematic.

**Conclusion.** There are significant differences between microbiota of patients with cardiovascular diseases compared to healthy individuals. Dietary intervention appears as an effective therapeutic alternative to improve microbiota and cardiovascular health.

Keywords: cardiovascular diseases; microbiota; risk factor; cardiovascular health; bacterial composition.

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS: .....	I
1. INTRODUCCIÓN .....	2
1.1. Las enfermedades cardiovasculares.....	2
1.1.1. Factores de riesgo cardiovascular .....	2
1.1.2. Marcadores de riesgo cardiovascular.....	4
1.2. La microbiota .....	5
1.3. Justificación .....	9
2. OBJETIVOS.....	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
4. RESULTADOS .....	13
4.1. La interacción entre la microbiota intestinal y las enfermedades cardiovasculares.....	13
4.1.1. La composición de la microbiota en función de la enfermedad cardiovascular.....	13
4.1.2. Los metabolitos producidos por la microbiota vinculados a las enfermedades cardiovasculares. ....	15
4.2. La intervención dietética y la microbiota intestinal, implicación en la enfermedad cardiovascular. ....	19
4.2.1. Los nutrientes y los cambios en la microbiota. ....	19
4.2.2. Algunos tipos de dieta y las modificaciones en la microbiota .....	23
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES .....	29
7. BIBLIOGRAFÍA .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS:

DM: diabetes mellitus.

ECV: enfermedad cardiovascular.

ERC: enfermedad renal crónica.

FR: factor de riesgo.

HS-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

HTA: hipertensión arterial.

DeCS: descriptores en ciencias de la salud.

MeSH: Búsquedas de palabras clave.

RAPG: receptores acoplados a proteínas G.

RCV: riesgo cardiovascular.

SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

SCV: salud cardiovascular.

TMA/TMAO: la trimetilamina/N-óxido de trimetilamina.

UA: Unidad/es Agatston.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de patologías que tienen lugar en el corazón y en los vasos sanguíneos. Este tipo de enfermedades, se encuentran dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), teniendo una estrecha relación con la aterosclerosis, que es la que provoca el desarrollo y sintomatología de la ECV<sup>1,2</sup>.

Se pueden distinguir varias patologías dentro de este grupo: cardiopatía isquémica, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas y trombosis venosas profundas (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>2</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que la ECV es la primera causa de mortalidad a nivel mundial, representando aproximadamente un 30% del total de muertes producidas en todo el mundo. El 75% de estas muertes por ECV se llevan a cabo en países con un presupuesto moderado-bajo<sup>1-3</sup>.

De hecho, se cuantifica que las ECV ocasionan más de 17 millones de muertes al año en todo el mundo, que serían equivalentes a las muertes causadas por SIDA, malaria, tuberculosis, diabetes mellitus (DM), cáncer y enfermedades respiratorias crónicas cada año. Además, se calcula que su relación con respecto al cáncer es de 20 a 1, por cada veinte muertes provocadas por ECV, ocurre una muerte causada por algún tipo de cáncer<sup>3</sup>.

Dentro de las ECV, la más prevalente y causante de mayor morbimortalidad es la cardiopatía isquémica, cada año se estima que mueren 7,5 millones de personas en el mundo<sup>4,5</sup>.

#### 1.1.1 Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo (FR) cardiovascular son definidos por Lobos y Castellanos<sup>1</sup> como “una característica biológica o hábito de vida que aumenta la probabilidad o el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular mortal en aquellos individuos que lo presentan”. Los principales FR se detallan a continuación:

- Hipertensión arterial (HTA): el aumento de la presión arterial está relacionado con un riesgo cardiovascular (RCV) y probabilidad de muerte más alto. Presiones no consideradas como HTA como 130-39/85-89 mmHg tienen el doble de riesgo relativo de ECV que presiones por debajo de 120/80 mmHg<sup>6</sup>.
- Hábito tabáquico: depende directamente del número de cigarrillos fumados al día y el tiempo que se lleva fumando. Ser fumador pasivo también parece ser un problema. En hombres, cerca del 34% de las cardiopatías isquémicas se deben a este factor<sup>6</sup>.
- Dislipemia: el nivel de colesterol en plasma, de forma logarítmica lineal, predice un evento cardiovascular, así como las cifras de HDL al aumentar, disminuyen el riesgo<sup>6</sup>.
- DM tipo 2: la mayoría de muertes por DM, la causa acaba siendo finalmente una enfermedad cardiovascular. Solo por el hecho de padecer esta enfermedad, se tiene el doble de riesgo de padecer cardiopatía isquémica, ayudando el adecuado control glucémico y de la enfermedad<sup>1,6</sup>.
- Obesidad abdominal: determinada mediante el índice cintura-cadera. Suele aparecer como el primer FR a partir del cual se desarrollan otras alteraciones cardiometabólicas<sup>1,6</sup>.
- La incorrecta alimentación y el sedentarismo: este cambio de hábitos en las últimas décadas, ha ocasionado que se incremente la prevalencia y la incidencia de las ECV<sup>1,6</sup>.
- Sexo, edad, raza y antecedentes familiares<sup>1,6</sup>.

El RCV surge al valorar el conjunto de FR que tiene un individuo de padecer una ECV, obteniéndose una probabilidad en un tiempo fijado aproximado de sufrir un evento cardiovascular arterioesclerótico<sup>6</sup>.

A continuación, se describen los dos modelos más estudiados que valoran el RCV de una persona:

- Modelo Framingham: es un modelo norteamericano, que valora el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte coronaria en los 10 años

posteriores, en función de la asignación de una importancia determinada a cada uno de los FR, como los hábitos dietéticos, tabaquismo, tensión arterial y colesterol. Pudiendo clasificarse los individuos en: alto riesgo entre 5% y 9%, riesgo incrementado de 10% a 19% y riesgo muy alto más de 20%<sup>1,6</sup>.

- Modelo SCORE (Evaluación sistemática del riesgo coronario): es un modelo europeo en el que, además de valorar el riesgo de IAM y muerte coronaria, aporta más información sobre otro tipo de fenómenos ateroscleróticos, sin embargo, solo tienen en cuenta el riesgo cuando hay complicaciones que pueden provocar muerte. Por encima del 5% se considera riesgo aumentado, sin distinguir riesgos intermedios<sup>1,6</sup>.

#### 1.1.2. Marcadores de riesgo cardiovascular

Los marcadores de RCV son unas herramientas que aportan información adicional respecto al RCV, sobre todo, en aquellos individuos a los que se les ha clasificado como riesgo intermedio mediante tablas. Fueron elaboradas para poblaciones específicas y valoran el RCV a partir de los FR detallados. Realmente, estos sujetos tienen altas o bajas probabilidades de presentar en unos años una ECV y, en función de estos marcadores, se les reclasifica<sup>7</sup>.

Para que un marcador cardíaco sea válido, se deben evaluar una serie de requisitos impuestos por la Asociación Americana del Corazón (AHA), se destaca: la aplicación en la práctica clínica, el cumplimiento de los estándares aprobados internacionalmente, la interpretación sencilla pudiendo utilizarse en atención primaria (AP) y un gasto sanitario no excesivo<sup>7</sup>.

Dentro de los marcadores de RCV se especifican los siguientes:

- Proteína C reactiva de alta sensibilidad (HS-PCR): existe una gran relación entre esta proteína y la ECV. Tanto PCR como HS-PCR son la misma proteína y se miden de forma sencilla. Ambas se sintetizan en el hígado con la llegada de ciertas citoquinas proinflamatorias, pero se diferencian en que la PCR puede aumentar hasta 1000 veces más de los valores fisiológicos, en cambio, la HS-PCR tiene un rango más acotado entre 0,5mg/dl y 10 mg/dl y, según la AHA, se divide en tres grupos para valorar el RCV: valores normales



(<1.0mg/dl), valores intermedios (1.0-3.0 mg/dl) y valores de alto riesgo (>3 mg/dl). Estos valores, de forma general, se encuentran más elevados en las mujeres y más si están en tratamiento hormonal<sup>7</sup>.

No existe evidencia científica sobre la efectividad del tratamiento farmacológico, con objeto de reducir los valores plasmáticos de la HS-PCR, y la prevención de la ECV<sup>7</sup>.

- Score de calcio coronario: aporta información sobre la cantidad de placa aterosclerótica en las arterias coronarias correlacionándose la presencia de la misma, en un plazo de tiempo, con una estenosis. Se utiliza el Score de Agatston, utilizando la Unidad de Agatston (UA), para la medición de calcio y el correspondiente RCV en las arterias coronarias. Los diferentes valores establecidos son: normal (0 UA), leve (1-100 UA), moderado (101-400 UA), severo (400-1000 UA) y muy severo (>1000 UA)<sup>7</sup>.
- Péptido Natriurético: es una hormona peptídica que se secreta en forma de prohormona en los ventrículos del corazón cuando se detecta una presión sanguínea alta, la parte activa de esta prohormona (BNP) favorece la diuresis y disminución de la presión arterial. Se ha estudiado esta hormona en numerosos estudios y aunque se ha visto que valores más altos en sangre se asocian con riesgo más elevado de padecer una ECV, no hay evidencia sobre la utilidad de este marcador para la predicción de una ECV<sup>7</sup>.
- Troponina ultrasensible: las troponinas cardíacas cuando aparecen en sangre indican la presencia de necrosis de los miocitos cardíacos<sup>7</sup>. Saunders et al.<sup>8</sup> realizaron un ensayo altamente sensible para la determinación de las troponinas cardíacas a 9698 participantes de una edad comprendida entre 54 y 74 años, sin evidencia de padecer una patología coronaria, y aquellos que obtuvieron valores mayores de 0,014 microgramos por litro tuvieron un riesgo más elevado de patología coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad.

## 1.2. La microbiota

La microbiota es el conjunto de microorganismos (bacterias, virus, arqueas, unicelulares eucariontes) que habitan principalmente en el tracto gastrointestinal de forma coexistente con un huésped al que han colonizado<sup>9</sup>.

Abundan estos microorganismos, sobre todo, en el colon donde hay entre 800 y 1000 especies por individuo, aunque más de la mitad son desconocidas por el ser humano y, de las identificadas, el 80% no es posible cultivarlas<sup>9,10</sup>.

Solamente en el intestino grueso de los mamíferos, hay aproximadamente de  $10^{12}$  a  $10^{14}$  microorganismos, superando el número total de células humanas que tiene un individuo<sup>10</sup>.

Las categorías bacterianas predominantes son Bacteroidetes y Firmicutes, constituyendo aproximadamente el 90% del total del grupo en la microbiota de una persona sana, por delante de otros filos como Proteobacterias y Actinobacterias<sup>4,9</sup>.

Desde edades tempranas, cobra importancia la microbiota. El nacimiento mediante la cesárea o parto natural y la alimentación en los inicios de la vida a partir de lactancia materna o artificial, marcan diferencias significativas en la microbiota<sup>9</sup>.

Hay una serie de factores que diferencian la microbiota de un ser humano de otro, a parte del factor genético. Se pueden destacar: factores medioambientales, estilo de vida (tipo de dieta, actividad física, aspectos psicológicos...), uso de antibióticos y el nivel de higiene<sup>4</sup>.

La alteración de la composición de la microbiota (disbiosis) se produce al no llevar a cabo de forma correcta los factores previamente mencionados, teniendo un impacto en la salud de los individuos. Esta disbiosis es la responsable de que se produzcan ciertos metabolitos y toxinas, lo que provoca un desequilibrio en las funciones que desempeña la microbiota<sup>10</sup>.

Algunas de las funciones principales de la microbiota se especifican a continuación:

- Participar en la digestión: mediante enzimas que rompen las largas y complejas cadenas de azúcares para que sean fácilmente absorbidas y asimiladas, produciendo monosacáridos y la mayor parte de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), principalmente ácido acético, propiónico y butirato, beneficiosos para la salud. También, se produce la proteólisis

descomponiendo proteínas y produciendo una menor parte de SCFA, además de otros compuestos como el amoníaco y las aminas<sup>4</sup>.

- Proporcionar alimento al epitelio intestinal gracias al butirato<sup>4</sup>.
- Participar en la inmunidad<sup>4</sup>.
- Regular las barreras mucosas, controlando, por ejemplo, el paso de nutrientes a la sangre<sup>4,10</sup>.

Las principales bacterias en la microbiota se especifican en la siguiente tabla (Tabla 1), indicando algunas funciones.

**Tabla 1.** Algunas de las bacterias presentes en intestino y sus funciones.

<b>Bacteria</b>	<b>Función/es</b>
Bifidobacteria	Es una bacteria beneficiosa que produce SCFA, aumenta GLP-2 (regula la expresión de las uniones estrechas intercelulares intestinales) <sup>11,12</sup> .
Lactobacillus	Es una bacteria beneficiosa que produce SCFA, función antiinflamatoria y riesgo menor de padecer cáncer <sup>11</sup> .
Roseburia	Es una bacteria beneficiosa vinculada a la producción de SCFA <sup>11,12,14</sup> .
Eubacteria	Es una bacteria beneficiosa vinculada a la producción de SCFA <sup>11</sup> .
Faecalibacterium prausnitzii	Es una bacteria beneficiosa vinculada a la producción de SCFA y función antiinflamatoria <sup>11-14</sup>
Akkermansia muciniphila	Es una bacteria beneficiosa con función antiinflamatoria <sup>11</sup> .
Estreptococo	Es una bacteria que puede ser beneficiosa o perjudicial, dependiendo de la especie, pudiendo estar vinculado con endocarditis e hipertensión, cuando se encuentra elevado <sup>11,12</sup> .
Ruminococo	Según la especie, puede aportar un efecto beneficioso, como el Ruminococo bromii, vinculándose al consumo de alimentos saludables, o un efecto perjudicial, como el Ruminococo Gnavus <sup>13-15</sup> .
Prevotella	Es una bacteria conocida como perjudicial, pero hay controversia en algunos estudios, según la especie, puede ser beneficiosa o perjudicial <sup>11,16,17</sup> .
Bacteroides	Es una bacteria vinculada a la producción de acetato y propionato, beneficiosos para la salud, pero hay artículos en los que existe un desequilibrio en los que aumenta esta bacteria y produce un efecto perjudicial <sup>11,16,17</sup> .
Alistipes	Es una bacteria perjudicial, encontrada elevada en apendicitis aguda y abscesos rectales y cerebrales <sup>11</sup> .
Clostridium (perfringens)	Es una bacteria perjudicial, asociada a pacientes hipertensos <sup>11,12</sup> .
Enterococo o Enterobacteria	Es una bacteria perjudicial, elevada en endocarditis y dieta occidental y sin gluten <sup>11</sup> .
Escherichia coli (E. coli)	Es una bacteria perjudicial, que activa respuesta inmune local sin causa <sup>11</sup> .
Helicobacter pylori	Es una bacteria perjudicial que se encuentra elevada en gastritis, úlceras gástricas y linfoma MALT <sup>11</sup> .
Bilophila	Es una bacteria perjudicial, produce factores proinflamatorios <sup>11</sup> .

### 1.3. Justificación

Los estudios de la microbiota, están en creciente aumento dada la estrecha relación que guarda su composición con diversas patologías crónicas tan prevalentes como la DM tipo 2, la enfermedad renal crónica (ERC), obesidad, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, entre otras<sup>4,9</sup>.

Además, los recientes avances en las tecnologías para la secuenciación genómica han supuesto una mayor precisión en el conocimiento de la microbiota, sobre sus funciones, su interacción con el huésped en la salud y la enfermedad<sup>4,18</sup>.

En la actualidad, dada la predominancia y elevada mortalidad de estas ECV, y la gran relevancia que tiene la microbiota en la salud global unido al avance científico, se están realizando numerosos estudios en los que se observa que las ECV también pueden estar relacionadas con ciertos cambios en la microbiota intestinal<sup>4,18</sup>.

Ciertos tipos de bacterias intestinales (Gram negativas) son capaces de liberar toxinas, por componentes de las paredes bacterianas como el lipopolisacárido, pudiendo producirse una endotoxemia, al pasar a la sangre, afectando al metabolismo global del huésped. Entre las consecuencias, se destacan la respuesta inflamatoria (encontrando valores elevados de la IL-6 y HS-PCR) y la hipercoagulabilidad. Todo esto puede perjudicar la SCV del huésped<sup>9,10</sup>.

Por este motivo, se ve necesario elaborar un trabajo de revisión que agrupe el conocimiento actual de la microbiota y la ECV (para conocer si existe un nexo entre microbiota y ECV) y, de forma más concreta, comprender el papel de la dieta en la microbiota y cómo estas bacterias dependiendo de los nutrientes que procesen son capaces de producir unos metabolitos que pueden ser beneficiosos o perjudiciales.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo general:

- Identificar la relación existente entre el estado de la microbiota y las enfermedades cardiovasculares.

### Objetivos específicos:

- Estudiar cómo ciertas enfermedades cardiovasculares concretas están asociadas a un desequilibrio determinado en la microbiota y la presencia de unos metabolitos en sangre.
- Demostrar cómo ciertas intervenciones dietéticas dirigidas a mejorar la microbiota tienen una repercusión en la aparición de las enfermedades cardiovasculares.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo, se ha elaborado una revisión bibliográfica en las principales bases de datos: Pubmed, Dialnet, Google Académico y ScienceDirect, con el propósito de conocer el impacto que tiene la microbiota intestinal en las ECV.

La búsqueda se ha realizado desde febrero hasta mayo del año 2019. Se han llevado a cabo distintas estrategias de búsqueda utilizando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y sus respectivos MeSH.

Los criterios de inclusión empleados para realizar el trabajo fueron: Artículos con una antigüedad máxima de 8 años, estudios realizados tanto en animales como en humanos, texto completo disponible de forma gratuita y los idiomas, español e inglés.

En la siguiente tabla (Tabla 2), se indican las estrategias de búsqueda junto al operador booleano “AND”, el número de resultados y los artículos seleccionados.

**Tabla 2.** Estrategias de búsqueda en las diferentes bases de datos bibliográficas.

<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>SELECCIONADOS</b>	<b>BASE DE DATOS</b>
Microbiota [MeSH] AND Cardiovascular disease [MeSH]	1297	18	Pubmed
	26	1	Dialnet
	83100	3	Google Académico
	6751	1	Science Direct
Composition of microbiota [MeSH] AND cardiovascular disease [MeSH]	298	11	Pubmed
Marcador de riesgo [DeCS] AND cardiovascular [DeCS]	3239	1	Science Direct
Cardiac valve [MeSH] AND microbiota [MeSH]	435	1	Science Direct
Enfermedad cardiovascular [DeCS] AND mortalidad [DeCS]	52700	1	Google Académico
Factores de riesgo [DeCS] AND enfermedad cardiovascular [DeCS]	1654	2	Google Académico
Microbiota [DeCS] AND Enfermedad cardiovascular [DeCS]	4800	1	Google Académico
	8	2	Dialnet
Diet [MeSH] AND microbiota [MeSH] AND cardiovascular disease [MeSH]	406	11	Pubmed
Diet [MeSH] AND microbiota [MeSH]	7344	17	Pubmed
Troponin [MeSH] AND microbiota [MeSH]	2	1	Pubmed
TMAO [MeSH] AND cardiovascular disease [MeSH]	307	3	Pubmed
TMAO [MeSH] AND thromboembolism [MeSH]	2	1	Pubmed
<b>TOTAL</b>	75 artículos seleccionados		



## 4. RESULTADOS

### 4.1. La interacción entre la microbiota intestinal y las enfermedades cardiovasculares

Para comprender lo que ocurre en la microbiota de un sujeto que padece una ECV, se deben tener en cuenta unos aspectos concretos, como el tipo de microorganismos que la componen y los metabolitos que se producen, que actúan como biomarcadores, correlacionándose en ocasiones con otras patologías.

#### 4.1.1. La composición de la microbiota en función de la enfermedad cardiovascular.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se recogen los resultados obtenidos sobre el aumento y disminución de cada especie bacteriana de la microbiota intestinal, en función de la patología cardiovascular.

**Tabla 3.** Interacción de las especies bacterianas con diversos tipos de ECV/FR en humanos<sup>13,14,16,19</sup>.

Tipo de ECV/FR	Especies aumentadas	Especies disminuidas	Estudios
<b>Enfermedad aterosclerótica vascular</b>	Ruminococos gnavus	Faecalibacterium prausnitzii	Jie et al. <sup>14</sup>
	Lactobacillus salivaricus	Roseburia intestinalis	Jie et al. <sup>14</sup>
	Eggerthella lenta	Bacteroides spp	Jie et al. <sup>14</sup>
	Lachnospiraceae bacterium	Alistipes shahii	Jie et al. <sup>14</sup>
	Enterobacteria aerogenes	Clostridiales	Jie et al. <sup>14</sup>
	E. coli	Prevotella copri	Jie et al. <sup>14</sup>
	Klebsiella	Eubacteria eligens	Jie, et al. <sup>14</sup>
<b>Fallo/insuficiencia cardiaca crónica</b>	Ruminococcus gnavus	Faecalibacterium prausnitzii	Cui et al. <sup>13</sup>
	Estreptocococo pyogenes		Cui et al. <sup>13</sup>
	Acinetobacter	Alistipes	Cui et al. <sup>13</sup>
		Sutterella wadsworthensis	Cui et al. <sup>13</sup>
	Veillonella	Oscillibacteria	Cui et al. <sup>13</sup>
<b>Valvulopatía</b>	Veillonella dispar	Collinsella aerofaciens	Liu et al. <sup>16</sup>
	Bacteroides plebeius	Megamonas	Liu et al. <sup>16</sup>
	Fusobacterias	Enterococcus	Liu et al. <sup>16</sup>
<b>HTA</b>	Klebsiella	Faecalibacterium prausnitzii	Yan et al. <sup>19</sup>
	Estreptococos	Roseburia	Yan et al. <sup>19</sup>
	Clostridium	Bifidobacterium	Yan et al. <sup>19</sup>

En el estudio de Cui, et al.<sup>20</sup> se ha observado que en la enfermedad coronaria predominan los filos bacterianos Firmicutes y Fusobacterias, mientras que disminuyen los filos (phylum) bacterianos Bacteroidetes y Proteobacterias.

En los estudios de Qin et al.<sup>21</sup> y Yang et al.<sup>22</sup> en la HTA, DM tipo 2 y la obesidad, se encontraron elevados los filos (phylum) Firmicutes y disminuidos los Bacteroidetes.

#### 4.1.2. Los metabolitos producidos por la microbiota vinculados a las enfermedades cardiovasculares.

La microbiota intestinal es capaz de producir una serie de metabolitos bioactivos que interaccionan con el huésped y que pueden llegar a realizar su efecto de forma directa o indirecta en distintos órganos<sup>4</sup>.

Los metabolitos que tienen mayor relevancia e interés, desde el punto de vista cardiovascular, según los estudios, son los siguientes: la trimetilamina (TMA)/N-óxido de trimetilamina (TMAO) y los SCFA<sup>4</sup>.

1) TMA es un compuesto proaterogénico producto del metabolismo de ciertos nutrientes (colina, fosfatidilcolina, L-carnitina, betaína y  $\gamma$ -butirobetaína) por parte de los microorganismos intestinales, que poseen una gran variedad de enzimas, destacando las TMA liasas. Esta TMA llega a circulación sanguínea y al llegar al hígado es procesada y oxidada mediante unas enzimas llamadas flavin-monooxigenasas (FMO), convirtiéndose en TMAO, principalmente por la FMO-3<sup>4,15,23,24</sup>.

Entre los alimentos que pueden ser sustrato de TMA y TMAO destacan: la carne roja, el pescado, el marisco, el huevo y el queso<sup>15,23,24</sup>.

Existen diferencias entre los hombres, debido a la mayor cantidad de testosterona, y mujeres, por la mayor cantidad de estrógenos. Las FMO3 es, en parte, estimulada en presencia de estrógenos, participando indirectamente en el metabolismo y control de la TMAO, e inhibida en presencia de testosterona<sup>24</sup>.

Además de su asociación con la aterosclerosis, TMAO también se relaciona en diversos estudios con un efecto protrombótico, a través de la hiperestimulación de las plaquetas produciéndose agregación plaquetaria en el endotelio<sup>15,25,26</sup>.

Numerosos estudios relacionan las ECV con la presencia en sangre elevada de TMAO. En la siguiente tabla (Tabla 4), se describen los resultados de los artículos más destacados encontrados, sobre TMAO y ECV.

**Tabla 4.** Relación entre TMAO, el RCV y la ECV<sup>27-33</sup>.

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados</b>
Li et al. <sup>27</sup>	Cohorte	Se incluyeron 530 pacientes con enfermedad coronaria aguda y, tras analizar TMAO, los valores del cuarto cuartil presentaron un riesgo de sufrir un evento cardiovascular grave 6,3 veces más elevado en los 30 días posteriores, y 1,8 en siete años.
Li et al. <sup>27</sup>	Cohorte	Participaron 530 individuos con dolor pectoral al acudir al servicio de urgencias, se analizaron TMAO y troponina cardíaca T. Al evaluar el RCV en 30 días, en 6 meses y 7 años, se observa que los individuos con troponina negativa que tenían mayor riesgo de padecer infarto de miocardio y muerte, se corresponde con los valores de TMAO más altos (Q4).
Wang et al. <sup>28</sup>	Cohorte	Se estudió a más de 1800 pacientes con una alteración cardíaca estable, mediante una angiografía coronaria electiva, y se encontró una relación positiva entre los sustratos precursores de TMAO y la ECV.
Tang et al. <sup>29</sup>	Cohorte	Se incluyeron 720 pacientes con fallo/insuficiencia cardíaca estable a los que se analizó una TMAO elevada, se relacionó con un 3,4 veces más de riesgo de mortalidad en 5 años.
Reiner et al. <sup>30</sup>	Cohorte	En un total de 859 pacientes, se relacionaron niveles elevados de TMAO con mayor riesgo de mortalidad, pero no de padecer TVP o TEP.
Svingen et al. <sup>31</sup>	Cohorte	Los niveles de TMAO pueden predecir el riesgo de padecer fibrilación atrial de un sujeto.
Chen et al. <sup>32</sup>	Ensayo clínico	Niveles altos de TMAO se relacionan con el empeoramiento de la fibrosis miocárdica en ratones.
Tang et al. <sup>33</sup>	Ensayo clínico	En 4007 individuos (con alteración cardíaca estable) se realiza la misma prueba que en el estudio Wang et al. <sup>28</sup> Los niveles elevados de TMAO se asociaron a un aumento del RCV, muerte e infarto en 3 años. Los individuos del tercer cuartil tenían más de 2,5 veces más de RCV, comparados con el primero.

2) SCFA son ácidos grasos de cadena corta que producen ciertos microorganismos intestinales, la mayor parte producida a partir de la fibra fermentable ingerida<sup>4,23</sup>. Los más importantes son los siguientes:

- Acetato: precursor de la formación de colesterol<sup>23</sup>.
- Propionato: es procesado por el hígado, mediante gluconeogénesis, aporta glucosa como fuente de energía al huésped y generando respuesta insulínica<sup>23</sup>.
- Butirato: el principal encargado de proporcionar energía al epitelio intestinal<sup>23</sup>.

La relación entre SCFA y la ECV continúa en estudio, apareciendo una interacción, a través de los receptores acoplados a proteínas G (RAPG), expresados principalmente en células del tejido adiposo, inmunitarias e intestinales. La activación del RAPG-41 regula la activación del sistema nervioso simpático y reduce la presión arterial, al contrario que el receptor olfatorio 78, que la aumenta. En cambio, la activación del receptor RAPG-43 regula la inflamación sistémica y la aterosclerosis<sup>10,15,23</sup>.

La mayor producción de SCFA se relaciona, en la mayoría de los estudios, con beneficios en la salud general al huésped y la SCV, principalmente reduciendo la presión arterial y una regulación del apetito<sup>11,15,23</sup>.

En la siguiente tabla (Tabla 5) se describen los resultados de los artículos más destacados encontrados, sobre SCFA y ECV.

**Tabla 5.** La relación entre SCFA, ECV y FR<sup>34-39</sup>.

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultados</b>
Chambers et al. <sup>34</sup>	Cohorte	Individuos con sobrepeso tratados con propionato producía una mejor ingesta energética, menor tejido adiposo y un aumento en sangre de péptido YY y péptido similar al glucagón tipo 1.
Canfora et al. <sup>35</sup>	Ensayo clínico aleatorizado	Se muestra que administrando vía rectal SCFA estaba asociado a un aumento en la oxidación de ácidos grasos en ayunas y mayor gasto energético, disminuyendo la oxidación de glucosa.
Kimura et al. <sup>36</sup>	Ensayo clínico	Se observa que la activación del RAPG-43 producía en ratones una inhibición de la insulina y una disminución de la acumulación de grasa en el tejido adiposo.
Khalesi et al. <sup>37</sup>	Metaanálisis	Se relaciona la administración de probióticos en la dieta con una disminución de la presión arterial en los individuos hipertensos y el aumento de producción de SCFA intestinales.
Li et al. <sup>38</sup>	Cohorte	La escasa biodiversidad bacteriana y deficiente producción de SCFA está relacionada con padecer HTA.
Gómez-Arango et al. <sup>39</sup>	Ensayo clínico aleatorizado	La escasa producción de butirato en mujeres embarazadas obesas se vincula con el aumento de la presión arterial sistólica y diastólica. El uso de probióticos permite el mantenimiento de la tensión arterial.

## 4.2. La intervención dietética y la microbiota intestinal, implicación en la enfermedad cardiovascular.

Dependiendo del tipo de alimentos que se ingiera, se promoverá el crecimiento y desarrollo de una serie de bacterias intestinales, capaces de sintetizar una serie de sustancias determinadas (metabolitos), beneficiosas o perjudiciales.

### 4.2.1. Los nutrientes y los cambios en la microbiota.

Los hidratos de carbono se dividen en digeribles y no digeribles.

- Digeribles: las enzimas digestivas logran degradarlos y formar compuestos asimilables que pasan a la sangre (en forma de glucosa). Se incluyen almidones y azúcares (sacarosa, lactosa...) <sup>11</sup>.

En la tabla 6 se describen los estudios principales sobre los hidratos de carbono digeribles y la microbiota.

**Tabla 6.** Estudios sobre la ingesta de hidratos de carbono digeribles y los cambios en la microbiota <sup>40-44</sup>.

Estudio	Resultados
Parvin et al. <sup>40</sup> Eid et al. <sup>41</sup>	Los sujetos que ingirieron altos niveles de azúcares procedentes de la fruta, aumentó la especie Bifidobacteria y disminuyó en Bacteroides.
Jeffery et al. <sup>42</sup> Francavilla et al. <sup>43</sup>	El consumo de lactosa se relaciona con el aumento de la especie bacteriana Bifidobacteria, aumentando la producción de SCFA, y se redujeron Bacteroides y Clostridium.
Suez et al. <sup>44</sup>	Estudios en animales relacionan el consumo de edulcorantes con la disbiosis, aumentando Bacteroides y disminuyendo Lactobacillus.

- No digeribles (prebióticos): los más destacados son la fibra y el almidón resistente. Forman parte de los llamados MACs (carbohidratos accesibles por la microbiota), ya que las enzimas digestivas propias del huésped no pueden degradar estos MACs, pero sí que pueden realizarlo ciertas bacterias intestinales, que son capaces de transformarlos en compuestos asimilables por el intestino, aportando beneficios al huésped (por ejemplo, produciendo SCFA) <sup>11</sup>.

En la tabla 7 se describen los estudios encontrados sobre los prebióticos y la microbiota.

**Tabla 7.** Estudios sobre la ingesta de hidratos de carbono no digeribles (prebióticos) y los cambios en la microbiota<sup>45-50</sup>.

<b>Estudio/s</b>	<b>Resultados</b>
Keim et al. <sup>45</sup> Walker et al. <sup>46</sup>	El consumo de salvado de trigo y almidón resistente se relaciona con el aumento de Ruminococos, Roseburia y Eubacteria rectale.
Cotillard et al. <sup>47</sup>	En un grupo de obesos la dieta que incluyó prebióticos se asoció a un aumento en la riqueza del microbioma
Keim et al. <sup>45</sup> Martínez et al. <sup>48</sup>	Las dietas que incluían cereales de grano entero se vinculó con la reducción del peso, los triglicéridos, colesterol LDL y total, la resistencia a la insulina y la IL-6.
Tandon et al. <sup>49</sup>	El consumo de prebióticos (fructooligosacáridos) se asocia con el aumento de la biodiversidad microbiana y de las especies Lactobacillus y Bifidobacterias.
Marques et al. <sup>50</sup>	Dietas altas en prebióticos en ratones redujeron la presión arterial y mejoraron la salud y función cardíaca.

Las grasas saturadas y trans típicas de la dieta occidental son capaces de producir graves problemas de salud a largo plazo, más aún si además se reducen los alimentos ricos en grasas insaturadas<sup>11</sup>.

En la tabla 8 se describen los principales estudios sobre el consumo de grasas y los cambios en la microbiota.



**Tabla 8.** Estudios sobre la ingesta de grasas y los cambios en la microbiota<sup>51-53</sup>.

Estudio	Resultados
Fava et al. <sup>51</sup>	Se analizaron las heces de 88 sujetos con alto riesgo de síndrome metabólico, aquellos que llevaron a cabo una dieta baja en grasa, obtuvieron niveles elevados de Bifidobacterias y los que siguieron una dieta rica en grasas saturadas, se redujo el número total de bacterias. Los sujetos con dieta alta en grasas monoinsaturadas, disminuyó la carga bacteriana en sangre y el colesterol LDL.
Urwin et al. <sup>52</sup>	Se analizaron las heces de 123 embarazadas, tras la ingesta de 150 gramos de salmón a lo largo del embarazo (alimento rico en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas), y no se observaron cambios significativos en la microbiota intestinal.
Caesar et al. <sup>53</sup>	La dieta rica en manteca de cerdo en ratones se asoció al aumento de las especies Bilophila y Bacteroides, aumentando la endotoxemia, la inflamación sistémica y la respuesta inmune. Mientras que la dieta con aceite de pescado, se vinculó con el aumento de las especies de Lactobacillus, Bifidobacterias y Akkermansia.

El consumo de proteínas y los cambios producidos en la microbiota se detallan a continuación (Tabla 9).

**Tabla 9.** Estudios sobre la ingesta de proteína y los cambios en la microbiota<sup>47,54-57</sup>.

Estudio	Resultados
Cotillard et al. <sup>47</sup> David et al. <sup>54</sup>	Se observa que dieta rica en proteína animal, produce una disminución de las especies bacterianas que sintetizan SCFA (Roseburia y Eubacterium rectale), al analizarse en heces. Se produjo un aumento de Bacteroides, Alistipes y Bilophila.
Kim et al. <sup>55</sup>	La ingesta de proteína de guisante se relaciona con el aumento de los niveles de SCFA (efecto antiinflamatorio y regulador de la barrera intestinal).
Swiatecka et al. <sup>56</sup>	El consumo de proteína de guisante se relacionó con el aumento de las especies bacterianas Bifidobacterias, Lactobacillus, y la disminución de Clostridium y Bacteroides.
Russell et al. <sup>57</sup>	Dietas altas en proteínas y bajas en hidratos de carbonos se asocian a cambios perjudiciales en la microbiota, al compararlo con dieta alta en proteína y moderada en hidratos de carbono.

Otros compuestos que destacan son los probióticos y los polifenoles.

- Probióticos: son una forma de incorporar a través de la dieta microorganismos vivos beneficiosos para la microbiota<sup>11</sup>.

En la tabla 10 se describen los estudios de la ingesta probióticos relacionados con la microbiota.

**Tabla 10.** Estudios sobre la ingesta de probióticos y los cambios en la microbiota<sup>58-63</sup>.

Estudio	Resultados
Foligné et al. <sup>58</sup> Inoguchi et al. <sup>59</sup>	Se estudia que el consumo de yogurt y otros lácteos fermentados aumenta el número de bacterias totales en la microbiota y, concretamente, en algunos, aumentaron especies beneficiosas como Lactobacillus y/o Bifidobacterias.
Rajkumar et al. <sup>60</sup>	En un estudio experimental controlado aleatorizado de 60 sujetos a los que a un grupo se les aportó probióticos con varias cepas bacterias de Lactobacillus, Estreptococos y Bifidobacterias, resultó aumentar no solo el número de estas bacterias en la microbiota, sino que también descendió E. coli, comparando con el grupo placebo. El grupo que tomó los probióticos, mejoró los FR cardiovascular, reduciendo en sangre los triglicéridos, el colesterol total, LDL y VLDL, incluso redujo un marcador de RCV: HS-PCR, aumentando el colesterol HDL y la sensibilidad a la insulina, comparando con el inicio del estudio.
Gan et al. <sup>61</sup> Guo et al. <sup>62</sup> Costanza et al. <sup>63</sup>	Se han observado efectos beneficiosos, tanto en el infarto de miocardio y el fallo cardíaco (mejorando la función ventricular izquierda) en modelos animales, como en el fallo cardíaco crónico (ensayo clínico aleatorizado) y disminución colesterol LDL (metaanálisis) en humanos.

- Polifenoles: se incluyen las catequinas, flavonoides (como flavonoles y flavones), antocianinas, proantocianinas y compuestos fenólicos, han sido ampliamente estudiados demostrando un efecto antioxidante beneficioso para el organismo.

En los estudios de Cuervo et al.<sup>64</sup> y Jin et al.<sup>65</sup>, se observaron que los cambios más destacados asociados al consumo de polifenoles fueron los aumentos de las Bifidobacterias y Lactobacillus.

#### 4.2.2. Algunos tipos de dieta y las modificaciones en la microbiota

Se ha descrito que las dietas sin gluten, vegetariana y mediterránea producen modificaciones en la microbiota intestinal<sup>11</sup>.

En el estudio Bonder et al.<sup>66</sup>, existe un seguimiento a corto plazo de 21 individuos voluntarios sanos llevando a cabo una dieta sin gluten, durante 4 semanas, vinculándose a una disminución de especies bacterianas beneficiosas como *Ruminococcus bromii*, *Roseburia faecis* y un aumento de bacterias problemáticas como *Victivallaceae*, *Clostridiaceae*, *E. coli* y *Enterobacteriaceae*. En el estudio Wu et al.<sup>67</sup>, se visualizó una disminución de *Bacteroides* y *Bifidobacterias* en individuos que consumían una dieta vegetariana/vegana, comparándose con una dieta sin restricción. En el estudio De Filippis et al.<sup>68</sup> se estudió la dieta mediterránea y se concluyó que la alta adherencia a esta dieta modula niveles de TMA, aumenta la producción de SCFA intestinal y atenúa FR cardiovascular. Por el contrario, la baja adherencia se asoció a mayor concentración de TMAO en orina, con el consiguiente aumento del RCV.

## 5. DISCUSIÓN

Las especies bacterianas *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* y *Eubacterium*, generan un efecto antiinflamatorio y mayor producción de SCFA, principalmente de butirato, en el huésped<sup>4,11,13,14</sup>. En los estudios de Cui et al.<sup>13</sup> del fallo cardiaco, Jie et al.<sup>14</sup> de la enfermedad aterosclerótica y Yan et al.<sup>19</sup> de la hipertensión arterial, aparece disminuido en la microbiota la especie *Faecalibacterium prausnitzii*. En estos dos últimos estudios, además también aparece disminuida *Roseburia intestinalis*<sup>14,19</sup>.

Sin embargo, las especies de *Ruminococcus gnavus*, que se asocian a mayor producción de factores proinflamatorios endógenos y se relacionan con una escasa biodiversidad microbiana, aparece aumentada esta especie bacteriana en los estudios de Jie et al.<sup>14</sup> de la enfermedad aterosclerótica y Cui et al.<sup>13</sup> del fallo cardiaco.

Ciertas bacterias intestinales son capaces de sintetizar TMA a partir de ciertos sustratos<sup>15,23,24</sup>. Este compuesto aparece íntimamente ligado a la ECV al metabolizarse en el hígado formando TMAO, siendo un indicador del RCV de forma independiente al resto<sup>33</sup>.

TMAO es un compuesto perjudicial muy estudiado y en el que se asocia, en función de los niveles sanguíneos, un determinado riesgo de mortalidad en años, independientemente de la patología y de otros FR cardiovasculares<sup>27,29,30,33</sup>. Tiene representación incluso cuando la troponina (marcador de RCV) es negativa, influyendo en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular<sup>27</sup>.

Mientras que la ECV se ha asociado de forma específica en este trabajo a la presencia de TMAO<sup>4,15,18,24-33</sup>, existe otra enfermedad con la que se relaciona en los estudios, la ERC. La ERC se relaciona con TMAO debido a que la eliminación de este compuesto se realiza por parte del riñón y la aterosclerosis, tan asociada a este compuesto, puede provocar problemas renales<sup>69,70</sup>. En el estudio de Stubbs et al.<sup>69</sup> en el que los valores de TMAO se encuentran elevados en individuos que reciben diálisis y en la predicción de riesgo elevado para la aterosclerosis coronaria, en cambio, se encontraron disminuidos en sujetos sanos y después del trasplante renal. Además, se utilizan los probióticos y

prebióticos como herramientas terapéuticas en la ERC y la ECV. La administración de prebióticos (inulina) fue relacionada con la disminución de sulfato de p-cresilo y sulfato de indoxilo en sujetos hemodializados, y los probióticos también redujeron estas toxinas urémicas, ambas son sustancias perjudiciales que están asociadas a una alteración en la microbiota intestinal y a la enfermedad cardiorrenal (ECV y ERC)<sup>10</sup>.

Los SCFA son ácidos grasos de cadena corta, que principalmente se relacionan con la SCV regulando la presión arterial<sup>11,15,23</sup>. Según los estudios de Keim et al.<sup>45</sup>, Walker et al.<sup>46</sup> y Marques et al.<sup>50</sup>, utilizan prebióticos como sustrato, como consecuencia, se aumentó la producción de SCFA en el intestino. En los estudios de Khalesi et al.<sup>37</sup> y Gómez-Arango et al.<sup>39</sup>, se usan, en cambio, probióticos pero también se incrementó la síntesis de SCFA.

En el estudio de Li et al.<sup>38</sup>, la escasa producción de SCFA se relaciona con una escasa biodiversidad microbiana y con la HTA.

Además, los SCFA se vinculan a la regulación del apetito<sup>11,15,23</sup>. En los estudios de Chambers et al.<sup>34</sup> y Canfora et al.<sup>35</sup>, realizados en humanos, la administración de SCFA se asoció con un aumento de la utilización de la grasa como combustible, disminución de la ingesta energética y del tejido adiposo.

Respecto a las intervenciones dietéticas, dependiendo del tipo de dieta y de los alimentos que se ingieran, se puede modificar la microbiota y provocar cambios en la SCV del huésped<sup>11</sup>.

Los estudios de Wang et al.<sup>28</sup> y Tang et al.<sup>33</sup> encontraron que el consumo de colina, fosfatidilcolina, carnitina y betaína se relacionaba con el aumento en la producción de TMA y TMAO, aumentando el RCV del huésped<sup>24</sup>. Por el contrario, DiNicolantonio et al.<sup>71</sup> en un metaanálisis y revisión sistemática de más de 13 ensayos clínicos con más de 3500 individuos involucrados, concluyó que la administración de L-carnitina produjo en individuos una reducción de un 27% de la mortalidad y un 65% menos de arritmias ventriculares en pacientes que padecieron infarto de miocardio<sup>15</sup>. Tanto en exceso como en defecto estos compuestos parecen perjudicar la SCV.

Los macronutrientes, por separado, parecen ser capaces de ocasionar desequilibrios concretos en la microbiota<sup>11</sup>.

Los hidratos de carbono digeribles promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas cuando estos provienen de alimentos naturales en los estudios de Parvin et al.<sup>40</sup>, Eid et al.<sup>41</sup>, Jeffery et al.<sup>42</sup> y Francavilla et al.<sup>43</sup>. Sin embargo, en el estudio de Suez et al.<sup>44</sup>, los edulcorantes se relacionan con una disminución de la biodiversidad bacteriana en animales.

En el estudio de Fava et al.<sup>51</sup>, se encuentran diferencias entre las dietas ricas en grasas saturadas (disminuyen biodiversidad bacteriana) y las ricas monoinsaturadas (aumentan biodiversidad bacteriana). Las dietas bajas en grasa mejoran el perfil microbiano. Similares datos se encontraron en el estudio de Caesar et al.<sup>53</sup>, realizado en ratones.

En los estudios de Cotillard et al.<sup>47</sup> y David et al.<sup>54</sup> el consumo de proteína de origen animal se relaciona con una disminución del SCFA intestinal y de las bacterias que lo producen. En cambio, en los estudios de Kim et al.<sup>55</sup> y Swiatecka et al.<sup>56</sup> el consumo de proteína de origen vegetal produce las modificaciones opuestas en la microbiota intestinal.

Los probióticos y prebióticos tienen un papel muy destacado en el tratamiento de la ECV<sup>11,12</sup>.

En los estudios de Foligné et al.<sup>58</sup> y Inoguchi et al.<sup>59</sup>, la inclusión de probióticos hizo aumentar la biodiversidad bacteriana y ciertas cepas bacterias vinculadas con la salud. Además, en los estudios de Rajkumar et al.<sup>60</sup>, Gan et al.<sup>61</sup>, Guo et al.<sup>62</sup> y Costanza et al.<sup>63</sup>, se observaron efectos positivos en la SCV, mejorando los FR y la salud de individuos que padecían fallo cardiaco crónico. En el metaanálisis de Khalesi et al.<sup>37</sup>, la presencia en la dieta de probióticos disminuyó la presión arterial en sujetos hipertensos.

En los estudios de Keim et al.<sup>45</sup> y Martínez et al.<sup>48</sup>, la inclusión de fibra (prebiótico) en la dieta disminuyó el RCV. En el estudio de Tandon et al.<sup>49</sup>, el consumo de un prebiótico se relacionó con el aumento de biodiversidad de la microbiota y el aumento de especies beneficiosas para el huésped. Incluso en el estudio de

Marques et al.<sup>50</sup>, en ratones la dieta alta en prebióticos mejoró la SCV y función cardiaca, además de la hipertensión.

Tanto el consumo de probióticos como el de prebióticos, está muy relacionado, con la mejora de la SCV y de la microbiota.

En el estudio de De Filippis et al.<sup>68</sup>, la dieta que se relaciona con mejor microbiota y SCV es la Mediterránea, aumentando la producción de SCFA e impidiendo la formación de TMA y TMAO.

Además de la intervención dietética, existe otra intervención que resulta innovadora para modificar la microbiota: el trasplante fecal.

En el estudio de Kelly et al.<sup>72</sup>, se observó que el trasplante fecal de roedores hipertensos a roedores normotensos, incrementaron la presión arterial. En el estudio Gupta et al.<sup>73</sup>, se encuentra que el trasplante fecal es exitoso en humanos para el tratamiento de infecciones recurrentes o resistentes a antibióticos por *Clostridium difficile* y puede ser una herramienta efectiva para la obesidad, síndrome de intestino irritable y desórdenes gastrointestinales.

A pesar de esto, esta intervención puede tener riesgos importantes, por lo que resulta complicado su desarrollo mediante la realización de estudios en humanos y, sobre todo, para la aplicación clínica en desórdenes metabólicos<sup>4,12</sup>. Esto hace que la intervención dietética, en la actualidad, sea una alternativa más interesante para mejorar la salud de la microbiota y la SCV<sup>11</sup>.

## LIMITACIONES

Las principales limitaciones encontradas en la revisión bibliográfica se describen a continuación:

1. Se pierde información potencialmente relevante debido a que no se conoce la mitad de las especies bacterianas que habitan en la microbiota intestinal, además de no ser posible cultivar el 80% de las bacterias conocidas.
2. La dificultad de extrapolar la información obtenida a través de los estudios en animales, a los seres humanos.

## APLICACIÓN CLÍNICA

Las aplicaciones a la práctica clínica podrían ser las siguientes:

1. Una clasificación más precisa del RCV, al incorporar y adaptar a los modelos tradicionales de evaluación del RCV los valores del análisis de TMAO en sangre o en orina del individuo.
2. La intervención dietética personalizada enfocada en la mejora de la composición de la microbiota intestinal que forme parte de la prevención y tratamiento de ECV.
3. Un abordaje de las ECV más completo, a través del análisis de la microbiota de forma individualizada mediante la secuenciación genómica (conociendo phylum y especies bacterianas, metabolitos que producen...).

## IMPLICACIONES FUTURAS

Las futuras líneas de investigación encontradas podrían ser las siguientes:

1. El desarrollo del 3,3-dimetil-butanol (DMB) con aplicación en humanos, este compuesto es un análogo estructural de la colina que bloquea la formación de TMA y que en roedores ha mostrado un efecto terapéutico positivo, al seguir una dieta alta en colina e incorporar DMB<sup>10,74</sup>.
2. La arqueobacteria *Methanomassiliicoccus luminyensis* B10, una cepa bacteriana presente en la microbiota vinculada con la transformación del TMA producido a metano (un gas inerte que no produce olor), podría ser una alternativa terapéutica futura, ya que imposibilitaría la formación posterior de TMAO<sup>12</sup>.
3. El hongo *Mucor Racemosus* (en la microbiota) puede ser un biomarcador cardiovascular interesante, asociado negativamente en la escala de Framingham y con el engrosamiento de las capas íntima y media de la carótida. Iguales proporciones de *Mucor*, cuantificaron un RCV similar en obesos y no obesos<sup>75</sup>.



## 6. CONCLUSIONES

Tras la elaboración de esta revisión de la bibliografía actual y el estudio de los diferentes artículos que la componen, se pueden extraer varias conclusiones de interés:

1. Determinadas especies bacterianas aparecen alteradas en la enfermedad aterosclerótica vascular, el fallo cardiaco crónico, la valvulopatía y la HTA.
2. En los desequilibrios bacterianos a nivel intestinal con una elevación de especies perjudiciales, aumenta la producción de TMA y disminuye la producción de SCFA favoreciendo la aterosclerosis y aumentando el RCV.
3. El análisis de TMAO parece ser una herramienta útil en la evaluación del RCV, que aporta información diferente, respecto a otros marcadores, destacando a la hora de clasificar adecuadamente a un individuo, según el riesgo que tenga de padecer una ECV.
4. La intervención dietética, a través de la dieta Mediterránea, es una propuesta recomendable, que mejora la SCV y previene la aparición de la ECV.
5. Los probióticos y prebióticos están aconsejados para la prevención y el tratamiento de la ECV, mejorando el perfil microbiano.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gualan APM, Muñoz G. Cuantificación del riesgo de enfermedad cardiovascular, según el score Framingham, en el personal militar durante el año 2015. *Rev Ecuat Med Cienc Biológicas REMCB*. 2018;39(1):31-7.
2. Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardiol*. 2016; 27 Suppl 3: S98-102.
3. Gómez JE. Cardiovascular morbidity and mortality in the world. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19(6):298-9.
4. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96.
5. Herrera C, Arcos J. Relación entre la Enfermedad Periodontal (EP) y la Enfermedad Cardiovascular (ECV): Una revisión de tema. 2012;20(2):45-52.
6. Silva PS. ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR [Tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Pediatría, Obstetricia y Medicina Interna, Universidad de Barcelona; 2014.
7. Doron R. D, Muñoz C. M. MARCADORES CARDIACOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(2):133-41.
8. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-76.
9. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2013;78(4):240-8.
10. Kitai T, Tang WHW. Impacto de la microbiota intestinal en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(10):799-800.
11. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1).
12. Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sci*. 2018;214:153-7.

13. Cui X, Ye L, Li J, Jin L, Wang W, Li S, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018; 8(1):636.
14. Jie Z, Xia H, Zhong S-L, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):1-12.
15. Ashikhmin YI, Syrkin AL, Zamyatnin Jr AA, Zhang Y, Kopylov PYu. The Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases: From Biomarkers and Potential Targets to Personalized Interventions. *Curr Pharmacogenomics Pers Med*. 2018;16(1):75-85.
16. Liu Z, Li J, Liu H, Tang Y, Zhan Q, Lai W, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2019;284:121-8.
17. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9(8):859.
18. Kitai T, Kirsop J, Tang WHW. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9.
19. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:381.
20. Cui L, Zhao T, Hu H, Zhang W, Hua X. Association Study of Gut Flora in Coronary Heart Disease through High-Throughput Sequencing. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-10.
21. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
22. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331-40.
23. Briat F, Le Lay A, Dumas M-E, Gauguier D. Implication of gut microbiota metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(21):3977-90.
24. Griffin JL, Wang X, Stanley E. Does Our Gut Microbiome Predict Cardiovascular Risk?: A Review of the Evidence From Metabolomics. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(1):187-91.
25. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24.
26. Zhu W, Wang Z, Tang WHW, Hazen SL. Gut Microbe-Generated Trimethylamine *N*-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation*. 2017;135(17):1671-3.

27. 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*. 2017;38(11):814-824
28. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
29. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-14.
30. Reiner MF, Müller D, Gobbato S, Stalder O, Limacher A, Bonetti NR, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;174:40-7.
31. Svingen GFT, Zuo H, Ueland PM, Seifert R, Løland KH, Pedersen ER, et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;267:100-6.
32. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol*. 2017;8:139.
33. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84.
34. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SEK, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64(11):1744-54.
35. Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, Goossens GH, Holst JJ, Olde Damink SWM, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):2360.
36. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829.
37. Khaledi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897-903.

38. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14.
39. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M, et al. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension*. 2016;68(4):974-81.
40. Parvin S. Nutritional Analysis of Date Fruits (*Phoenix dactylifera* L.) in Perspective of Bangladesh. *Am J Life Sci*. 2015;3(4):274.
41. Eid N, Enani S, Walton G, Corona G, Costabile A, Gibson G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci*. 2014;3:e46.
42. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*. 2013;5(1):234-52.
43. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(5):420-7.
44. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181-6.
45. Keim NL, Martin RJ. Dietary whole grain-microbiota interactions: insights into mechanisms for human health. *Adv Nutr*. 2014;5(5):556-7.
46. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011;5(2):220-30.
47. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585-8.
48. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J*. 2013;7(2):269-80.
49. Tandon D, Haque MM, Gote M, Jain M, Bhaduri A, Dubey AK, et al. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructo-oligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci Rep*. 2019;9(1):5473.

50. Marques FZ, Nelson E, Chu P-Y, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017;135(10):964-77.
51. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome «at-risk» population. *Int J Obes*. 2013;37(2):216-23.
52. Urwin HJ, Miles EA, Noakes PS, Kremmyda L-S, Vlachava M, Diaper ND, et al. Effect of salmon consumption during pregnancy on maternal and infant faecal microbiota, secretory IgA and calprotectin. *Br J Nutr*. 2014;111(5):773-84.
53. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 2015;22(4):658-68.
54. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
55. Kim CH, Park J, Kim M. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Netw*. 2014;14(6):277-88.
56. Świątecka D, Dominika Ś, Narbad A, Arjan N, Ridgway KP, Karyn RP, et al. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2011;145(1):267-72.
57. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1062-72.
58. Foligné B, Parayre S, Cheddani R, Famelart M-H, Madec M-N, Plé C, et al. Immunomodulation properties of multi-species fermented milks. *Food Microbiol*. 2016;53(Pt A):60-9.
59. Inoguchi S, Ohashi Y, Narai-Kanayama A, Aso K, Nakagaki T, Fujisawa T. Effects of non-fermented and fermented soybean milk intake on faecal microbiota and faecal metabolites in humans. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(4):402-10.
60. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:348959.

61. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):491-9.
62. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(11):844-50.
63. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HCC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol.* 2015;179:348-50.
64. Cuervo A, Valdés L, Salazar N, de los Reyes-Gavilán CG, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, et al. Pilot study of diet and microbiota: interactive associations of fibers and polyphenols with human intestinal bacteria. *J Agric Food Chem.* 2014;62(23):5330-6.
65. Jin J-S, Touyama M, Hisada T, Benno Y. Effects of green tea consumption on human fecal microbiota with special reference to *Bifidobacterium* species. *Microbiol Immunol.* 2012;56(11):729-39.
66. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):45.
67. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut.* 2016;65(1):63-72.
68. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65(11):1812-21.
69. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, Kimber C, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):305-13.
70. Winther SA, Øllgaard JC, Tofte N, Tarnow L, Wang Z, Ahluwalia TS, et al. Utility of Plasma Concentration of Trimethylamine N-Oxide in Predicting Cardiovascular and Renal Complications in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019.
71. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544-51.

72. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223-37.
73. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):229-39.
74. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, Levison BS, Zhu W, Org E, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*. 2015;163(7):1585-95.
75. Chacón M r., Lozano-Bartolomé J, Portero-Otín M, Rodríguez M m., Xifra G, Puig J, et al. The gut mycobiome composition is linked to carotid atherosclerosis. *Benef Microbes*. 2018;9(2):185-98.



