



## ARTÍCULO DEL MES

### Metabolismo de la fosfatidilcolina por la microbiota intestinal y riesgo cardiovascular

Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu x, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New Engl J Med.* 2013;368:1575-1584.

**Introducción:** Estudios recientes en animales han demostrado la existencia de una relación entre el metabolismo de la fracción de colina de la fosfatidilcolina (lecitina) de la dieta y la enfermedad arterial coronaria. Esta conexión puede estar mediada por la microbiota intestinal, que produce un metabolito proaterosclerótico, el N-óxido de trimetilamina (TMAO). Investigamos en humanos la posible existencia de una relación entre el metabolismo dependiente de la microbiota intestinal de la fosfatidilcolina de la dieta, los niveles de TMAO, y los episodios cardiovasculares adversos.

**Métodos:** Se cuantifican los niveles en plasma y orina de TMAO, colina plasmática y niveles de betaina tras una sobrecarga oral de fosfatidilcolina (2 huevos cocidos y fosfatidilcolina marcada con deuterio [d9]) en pacientes sanos, antes y después de la supresión de la microbiota intestinal con antibióticos orales de amplio espectro. Además, se analiza la relación entre los niveles plasmáticos de TMAO en ayunas, y los accidentes cardiovasculares (muerte, IAM o ictus) a lo largo de 3 años de seguimiento en 4.007 pacientes sometidos a angiografía coronaria opcional.

**Resultados:** Tras la sobrecarga de fosfatidilcolina se detectaron aumentos tiempo-dependiente de los niveles de TMAO y su isotópologo-d9, así como de otros metabolitos de colina. Los niveles plasmáticos de TMAO disminuyeron notablemente tras la administración de antibióticos y reaparecieron tras su retirada. Los niveles incrementados de TMAO se asociaron a un aumento del riesgo cardiovascular (RCV) (razón de riesgo para cuartil TMAO más alto vs. más bajo: 2,54; intervalo de confianza al 95%: 1,96-3,28;  $p < 0,001$ ). Un nivel elevado de TMAO predijo un RCV incrementado, aún

tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La producción de TMAO procedente de la fosfatidilcolina de la dieta depende de su metabolismo por la microbiota intestinal. Los niveles incrementados de TMAO se asocian con un mayor RCV.

## Comentario

La microbiota intestinal contribuye al desarrollo de la obesidad y los trastornos metabólicos mediante sus interacciones con factores ambientales, tales como la dieta y los factores genéticos. El conocimiento de la relación existente entre el metabolismo de la fosfatidilcolina dependiente de la microbiota intestinal y el RCV podría facilitar el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas y dianas terapéuticas para la aterosclerosis. El TMAO también procede del metabolismo por la microbiota intestinal de la l-carnitina, una trimetilamina muy abundante en la carne roja, y hay una relación entre la ingesta de la misma y el RCV.

Este estudio demuestra la producción por la microbiota intestinal de TMAO a partir de la FC de la dieta, y que los niveles elevados de TMAO en ayunas fueron predictivos del RCV, de manera independiente a los factores de riesgo tradicionales. Este hallazgo implica a la microbiota intestinal en el desarrollo de la aterosclerosis. La TMAO favorece la acumulación de colesterol en macrófagos, dando lugar a células espumosas que se acumulan en las paredes arteriales.

Estos datos sugieren la pertinencia de nuevas dianas de interés terapéutico para el tratamiento de la aterosclerosis, basándose en el control de los niveles de TMAO. La opción de antibioterapia de amplio espectro no resulta atractiva por la posible génesis de resistencia microbiana. Sin embargo, la modulación e inhibición de rutas metabólicas específicas podría resultar de utilidad, al igual que en el tratamiento del colon irritable. El incremento de la excreción urinaria de TMAO, reduciendo su acumulación, también podría resultar de interés. Asimismo, estos resultados apoyarían la restricción de colina y fosfatidilcolina de los alimentos, fomentándose las dietas vegetarianas y ricas en fibra.

Los resultados de este trabajo son aplicables a nuestro entorno ya que los pacientes participantes en este estudio presentaban características parecidas

a los pacientes españoles con RCV elevado. A pesar de un adecuado control de los factores de RCV, se siguen registrando altas tasas de episodios cardiovasculares, por lo que es necesario mejorar la prevención.

## Los ácidos grasos n-3 en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular

Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2013;368:1800-1808.

**Introducción:** Varios ensayos clínicos han mostrado el efecto beneficioso de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (AGn3) en pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca. Sin embargo, estos efectos no han sido demostrados en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (cv) o enfermedad aterosclerótica que no hayan sufrido un infarto de miocardio. Este estudio evalúa los efectos potencialmente beneficiosos de los AGn3 en pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio, con múltiples factores de riesgo CV.

**Métodos:** Doce mil quinientos trece pacientes con múltiples factores de riesgo CV (diabetes, enfermedad arterial periférica, hipertensión arterial, obesidad), sin antecedentes de infarto de miocardio, fueron aleatorizados para recibir suplementos de 1 g/día de AGn3 (6.244 pacientes) o aceite de oliva (6.266). La medición principal del estudio especificada inicialmente fue la tasa acumulada de muerte de origen CV, infarto miocárdico o cerebral no fatal después de 5 años de seguimiento. Al año de seguimiento, al encontrar una tasa de episodios inferior a la esperada, se modificó el objetivo primario por el del tiempo transcurrido hasta la muerte u hospitalización por enfermedad CV.

**Resultados:** Los niveles de triglicéridos mejoraron significativamente en el grupo AGn3 ( $-28,2 \pm 1,3 \text{ mg/dl}$  frente a  $-20,1 \pm 1,3 \text{ mg/dl}$ ;  $p < 0,001$ ), así como en los niveles de colesterol HDL. No hubo diferencias en los niveles de hemoglobina glicosilada, presión arterial, niveles de colesterol total, ni LDL. El evento principal ocurrió en 1.748 pacientes, 733 del grupo que recibió AGn3 (11,7%) frente a 745 que recibieron aceite de oliva (11,9%). La incidencia de episodios cardiovasculares no se redujo de forma significativa

L. Gisbert de la Cuadra

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Hospital Universitario La Paz, Servicio de Medicina Interna  
Correo electrónico: [livia.gisbert@estudiante.uam.es](mailto:livia.gisbert@estudiante.uam.es)  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.07.006>

tras 5 años de seguimiento en el grupo que recibió AGn3 (razón de riesgo ajustada: 0,97; intervalo de confianza 95%: 0,88-1,08;  $p = 0,58$ ). La muerte por origen CV ocurrió en 142 pacientes del grupo AGn3 (10,3%) y en 510 pacientes que recibieron aceite de oliva (10,1%). No hubo diferencias en el porcentaje de ingresos hospitalarios de origen CV entre ambos grupos, pero sí menos ingresos por insuficiencia cardiaca en el grupo que recibió AGn3 (1,5 frente al 2,3%). No se evidenciaron efectos adversos significativos.

**Conclusión:** En esta gran cohorte de pacientes con múltiples factores de riesgo CV, el tratamiento diario con AGn3 no redujo la mortalidad ni la morbilidad de origen CV.

## Comentario

Los AGn3 tienen efectos antiinflamatorios, antiarrítmicos y antitrombóticos; su consumo puede disminuir la tasa de episodios cardiovasculares. Este hecho, y posiblemente una excepcional tarea de *marketing*, han justificado un gran aumento de su consumo en la población general. Determinar su eficacia y seguridad en sujetos con múltiples factores de riesgo CV resulta de especial relevancia.

En este ensayo no se evidenció un efecto positivo, clínicamente relevante de los AGn3. Sin embargo, se objetivó una disminución en los triglicéridos y un leve incremento en las cifras de HDL en el grupo que recibió AGn3.

El estudio desmitifica el creciente entusiasmo alrededor del efecto «milagroso» que se ha atribuido durante los últimos años al uso de AGn3, aunque sus efectos sobre los niveles de colesterol HDL y triglicéridos en pacientes con alto riesgo CV sean claramente positivos. Por otra parte, este trabajo apoya la inocuidad de los AGn3 (efectos adversos gastrointestinales leves en ambos grupos).

Las conclusiones del estudio sugieren que no se puede apoyar el uso indiscriminado de AGn3. No obstante, los AGn3 pueden recomendarse en los pacientes en los que su uso ha demostrado ser beneficioso, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio.

R. Mican Rivera

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España  
Correo electrónico: [micanrafael@hotmail.com](mailto:micanrafael@hotmail.com)  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.07.005>