



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

La microbiota intestinal: una herramienta indispensable en la lucha contra la enfermedad cardiovascular



Gut microbiota: an indispensable tool in the fight against cardiovascular disease

Isabel Moreno-Indias^{a,b}

^a Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel de la microbiota intestinal en diversos mecanismos relativos a la salud cardiovascular, con especial énfasis en los aspectos relativos a la aterosclerosis, poniendo en relevancia el eje intestino-corazón¹. Entre los mecanismos de los que se ha hablado, como en la mayoría de las patologías, encontramos la disfunción de la barrera intestinal, con la consiguiente endotoxemia debido a los niveles de lipopolisacárido (LPS), así como la disminución en los niveles de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, en inglés). Sin embargo, estos mecanismos no son exclusivos de la enfermedad cardiovascular². El descubrimiento de que el metabolito trimetilamina-N-oxidada (TMAO), de origen microbiano y formado a partir de componentes dietéticos con L-carnitina o fosfatidilcolina, podría ser un marcador de enfermedad cardiovascular además de un predictor de la misma³, cambió las expectativas. Sin embargo, hasta el momento no se ha dado con su implicación en mecanismos más específicos más allá de los relacionados con la dieta.

Pero dentro de este sistema, la microbiota intestinal se ha erigido como un arma poderosa dentro de la búsqueda

de nuevas estrategias preventivas, principalmente dentro de la estratificación de pacientes de acuerdo a los perfiles de su microbiota⁴. Así, de especial relevancia dentro de esta estrategia de estratificación estaría la de encontrar pacientes que, si bien no tienen un alto riesgo o bien no han desarrollado *a priori* una enfermedad cardiovascular grave, se observan cuadros clínicos que podrían estar relacionados con enfermedad cardiovascular.

Bajo esta premisa, en este número de *Clínica e investigación en aterosclerosis*, Ortega-Madueño et al. han relacionado la herramienta ampliamente utilizada de cuantificación del calcio coronario (ccc) a partir de tomografía axial computarizada (TAC), técnica ampliamente utilizada para seleccionar a los pacientes con aterosclerosis coronaria, con la composición de la microbiota intestinal⁵. De esta manera, se ha estudiado en un estudio piloto con 20 sujetos sin enfermedad cardiovascular previa, cómo los perfiles de microbiota diferían cuando los niveles de CCC eran mayores o menores a 100 del Agatston score. Si bien se trata de un estudio piloto el cual deberá ser correctamente validado en grupos de pacientes de un tamaño muestral mayor, los resultados indican que incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular, la microbiota es capaz de diferenciar dos tipos de niveles de CCC, correspondiéndose con riesgos

Correo electrónico: Isabel.moreno@ibima.eu

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.07.001>

0214-9168/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

de aterosclerosis diferentes. En particular, los autores han observado que los sujetos con unos niveles mayores de CCC poseían unos niveles mayores del filo *Proteobacteria*, bacterias clásicamente proinflamatorias, algo observado incluso de manera independiente con la edad. De hecho, fueron capaces de correlacionar las abundancias de estas bacterias con los niveles plasmáticos de TNF- α e IL-1 β . Yendo un paso más allá, los autores midieron el metabolito TMAO, observando que los niveles también eran mayores en aquellos sujetos con una CCC >100. Finalmente, mediante la inferencia del metabolismo de estas bacterias, vieron que este tipo de sujetos también tenían aumentadas determinadas rutas como puede ser las relacionadas con la síntesis de lipopolisacárido (LPS), pudiendo intervenir en el estado inflamatorio de estos sujetos. De esta manera, los autores han podido observar en estos pacientes aparentemente sin enfermedad cardiovascular la mayoría de las características asociadas a la misma con respecto a la microbiota intestinal.

La importancia traslacional de este enfoque, llega más allá de la simple descripción de las bacterias que se encuentran aumentadas o disminuidas, si no que una de las grandes apuestas en cuanto al desarrollo de la ciencia del estudio de la microbiota y su traslación a la práctica clínica, es la posibilidad real que hay de variar la microbiota intestinal. Esto es, si la microbiota intestinal interviene en la patofisiología de la aterosclerosis y la microbiota intestinal se puede alterar mediante diferentes estrategias, se nos abre una gran ventana de oportunidades de crear tratamientos basados en el conocimiento de la microbiota, que nos permitan adelantarnos a la progresión de la enfermedad hacia unos estados más graves.

Dentro de las posibilidades reales más ampliamente estudiadas y con unos mayores rendimientos encontramos: estrategias dietéticas, el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, el uso de agentes antimicrobianos o los trasplantes fecales de microbiota (FMT).

De esta manera, se sabe que en aterosclerosis la relación con la dieta es altamente dependiente, y más con la relación con el TMAO a través de la colina⁶, por lo que un cambio a tiempo en el estilo de vida del paciente incluyendo cambios a dietas más saludables con un bajo nivel de colina, como son las dietas altas en productos vegetales abanderadas por la dieta mediterránea⁷, producirá cambios saludables en la microbiota que ayudarán a amortiguar esta progresión de la enfermedad.

Por otro lado, se han testado diferentes cepas probióticas principalmente pertenecientes al género *Lactobacillus*, que se han relacionado con reducciones de principalmente los niveles de colesterol y triglicéridos⁸. O bien se están probando sustancias prebióticas como la inulina, que se conoce que es capaz de cambiar la población microbiana, para la mejora de las variables relativas a la aterosclerosis, si bien los resultados no están siendo todo lo satisfactorios que eran de esperar⁹ y se necesita la búsqueda de nuevos prebióticos dirigidos especialmente a bacterias particularmente beneficiosas. Dentro de esto, también podríamos dirigir la delección de determinadas bacterias con el uso de antimicrobianos, un tema que se trató en su momento¹⁰, pero que aun no ha demostrado éxitos.

Finalmente, encontramos los FMT. Después del gran éxito en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile* vía FMT¹¹, muchas otras enfermedades se

han intentado tratar por esta vía. En el caso de la aterosclerosis se ha observado en modelos animales que se puede mejorar la enfermedad por esta vía¹². Además, se han intentado algunas estrategias, aunque no directamente en aterosclerosis, como el trasplante de microbiota de sujetos veganos con una baja o nula capacidad de producir TMAO en pacientes con síndrome metabólico para intentar bajar la producción de este metabolito microbiano tan relacionado con la enfermedad cardiovascular¹³.

En definitiva, el interesante trabajo publicado en este número de *Clinica e investigación en aterosclerosis* pone su granito de arena a conseguir avanzar en la traslación de los conocimientos de esta ciencia tan nueva de la microbiota en la práctica clínica habitual en aterosclerosis.

Referencias

1. Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: new target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Hear* [Internet]. 2019 Apr 1;6, e000993. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/6/1/e000993.Abstract>.
2. Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *eBioMedicine* [Internet]. 2020 Feb;1:52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>.
3. Tang WHW, Li XS, Wu Y, Wang Z, Khaw K-T, Wareham NJ, et al. Plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) levels predict future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Am Heart J*. 2021 Jun;236:80–6.
4. Jie Z, Xia H, Zhong S-L, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8:845, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>.
5. I. Ortega-Madueño, J. Modrego, R. Gómez-Gordo et al. , Relación entre la cuantificación de calcio coronario y la composición de la microbiota intestinal en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa: estudio piloto, *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.008>.
6. Lindskog Jonsson A, Caesar R, Akrami R, Reinhardt C, Fåkk Hållénius F, Borén J, et al. Impact of Gut Microbiota and Diet on the Development of Atherosclerosis in ApoE–/– Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2018 Oct 1;38:2318–26, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311233>.
7. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut* [Internet]. 2020 Jul 1;69:1258. LP – 1268. Available from: <http://gut.bmj.com/content/69/7/1258.Abstract>.
8. O’Morain VL, Ramji DP. The Potential of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res*. 2020 Feb;64:e1900797.
9. Hoving LR, De Vries MR, De Jong RCM, Katiraei S, Pronk A, Quax PHA, et al. The Prebiotic Inulin Aggravates Accelerated Atherosclerosis in Hypercholesterolemic APOE*3-Leiden Mice. *Nutrients*. 2018;10.
10. Muhlestein JB. Antibiotic treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003 Dec;14:605–14.
11. Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK, Mullish BH, Marchesi JR, Dahlerup JF, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: An updated systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Dec;1:29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100642>.

12. Kim ES, Yoon BH, Lee SM, Choi M, Kim EH, Lee B-W, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency. *Exp Mol Med* [Internet]. 2022;54:103–14, <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-022-00728-w>.
13. Smits LP, Kootte RS, Levin E, Prodan A, Fuentes S, Zoetendal EG, et al. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar;7(7).