

Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Efectos de los compuestos bioactivos de origen vegetal en la modulación de la microbiota y prevención y tratamiento de enfermedades

Autora: Oihana Ruiz Ibáñez

Tutora: Virginia Blanco Morales

Curso 2025 – 2026

CONFIRMACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DE FIN DE MÁSTER

D.^a Oihana Ruiz Ibáñez con nº de expediente 225G6915 estudiante de Máster en Nutrición Clínica CONFIRMA que el Trabajo Fin de Grado/Máster titulado “Efectos de los compuestos bioactivos de origen vegetal en la modulación de la microbiota y prevención y tratamiento de enfermedades”, es fruto exclusivamente de su esfuerzo intelectual, y que no ha empleado para su realización medios ilícitos, ni ha incluido en él material publicado o escrito por otra persona, sin mencionar la correspondiente autoría. En este sentido, confirma específicamente que las fuentes que haya podido emplear para la realización de dicho trabajo, si las hubiera, están correctamente referenciadas en el cuerpo del texto, en forma de cita, y en la bibliografía final.

Asimismo, declaro conocer y aceptar que de acuerdo a la Normativa de la Universidad Europea, el plagio del Trabajo Fin de Máster entendido como la presentación de un trabajo ajeno o la copia de textos sin citar su procedencia y considerándolos como de elaboración propia, conllevará automáticamente la calificación de “suspense” (0) tanto en convocatoria ordinaria como extraordinaria, así como la pérdida de la condición de estudiante y la imposibilidad de volver a matricular esta u cualquier otra asignatura durante 6 meses.

ESCUELA DE DOCTORADO E INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD
EUROPEA DE MADRID



Fecha y firma: 13/05/2026

Los datos consignados en esta confirmación serán tratados por el responsable del tratamiento, UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U., con la finalidad de gestión del Trabajo Fin de Grado/Máster del titular de los datos. La base para el tratamiento de los datos personales facilitados al amparo de la presente solicitud se encuentra en el desarrollo y ejecución de la relación formalizada con el titular de los mismos, así como en el cumplimiento de obligaciones legales de UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U. y el consentimiento inequívoco del titular de los datos. Los datos facilitados en virtud de la presente solicitud se incluirán en un fichero automatizado y mixto cuyo responsable es UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U., con domicilio en la C/ Tajo s/n, Villaviciosa de Odón. Asimismo, de no manifestar fehacientemente lo contrario, el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos por el tiempo que sea necesario para cumplir con las finalidades indicadas. El titular de los datos tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir los datos, limitar su tratamiento, oponerse al tratamiento y ejercer su derecho a la portabilidad de los datos de carácter personal, todo ello de forma gratuita, tal como se detalla en la información completa sobre protección de datos en el enlace <https://universidadeuropea.es/proteccion-de-datos>.

Uso de Inteligencia Artificial

En cumplimiento de los criterios de transparencia académica, se declara el uso de herramientas de Inteligencia Artificial (IA) durante la elaboración del presente trabajo. La IA ha sido utilizada como apoyo en determinadas fases del desarrollo del contenido, tal y como se detalla a continuación:

Rubro	Uso (sí/no)	Herramienta de IA	Descripción
Asistencia en la redacción	Sí	Copilot	Asistencia en la redacción y síntesis del resumen
Traducción al español	No	-	-
Traducción a otra lengua	Sí	Copilot	Traducción del resumen al inglés
Revisión y corrección de estilo	No	-	-
Análisis de datos	No	-	-
Búsqueda y organización de información	Sí	ChatGPT	Se proporcionó a la IA la información de los biomarcadores lipídicos de cada estudio y se le pidió que creara una tabla (tabla 7) con ella, usando los siguientes prompts 1: “organiza en una tabla los cambios en los biomarcadores lipídicos (CT, LDL, HDL, no-HDL, TG, LDL-ox, ratios) indicando en qué estudio se vio el cambio (menciona autor) y hacia qué dirección (aumento, disminución)” 2: “incluye en la tabla en qué grupo de intervención se vio el cambio y en comparación a qué (valores iniciales u otro grupo de intervención)” En base a esto y modificaciones de la autora se elaboró la Tabla 7.

Formateo de las referencias bibliográficas	No	-	-
Generación de contenido multimedia	No	-	
Otro: asistencia en la compleción de RoB 2	Sí	Copilot	Ayuda para explorar posibles decisiones durante la aplicación de RoB 2 y en la redacción de las justificaciones correspondientes

Se considera plagio cuando un estudiante presenta como suyo un trabajo que en realidad fue hecho por otra persona o herramienta sin dar crédito ni mostrar el aporte propio, incluyendo cuando alguien copie y pegue una respuesta generada por IA y la entrega como si hubiera sido escrita por un humano o por sí mismo, reemplazando el esfuerzo propio. Se considera uso legítimo cuando se utilizan herramientas de IA como herramienta de apoyo.

ÍNDICE

Índice de tablas.....	VI
Índice de figuras	VI
Listado de símbolos y siglas	VII
Resumen y palabras clave	IX
<i>Abstract and keywords</i>	X
1. Introducción	1
2. Hipótesis y objetivos	7
3. Material y métodos	7
3.1. Descriptores y ecuaciones de búsqueda	7
3.2. Periodo temporal y lengua	12
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	12
3.4. Proceso de selección	12
3.5. Extracción de datos	12
3.6. Evaluación del riesgo de sesgo.....	13
3.7. Métodos de síntesis	13
3.8. Limitaciones.....	13
4. Resultados	14
4.1. Selección de estudios	14
4.2. Características de los estudios incluidos	14
4.3. Cambios en la microbiota.....	20
4.3.1. Enfermedad coronaria	20
4.3.2. Síndrome metabólico	20
4.3.3. Población con factores de riesgo de ECV	21
4.3.4. Dislipemias	23
4.4. Cambios en el perfil lipídico	24
4.4.1. Enfermedad coronaria	25
4.4.2. Síndrome metabólico	25
4.4.3. Población con factores de riesgo de ECV	26
4.4.4. Dislipemias	26
4.5. Relación entre microbiota y perfil lipídico.....	27
4.6. Cambios en marcadores inflamatorios.....	28
4.7. Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo	28
5. Discusión.....	28
6. Conclusiones	35
7. Anexos	37
8. Bibliografía	39

Índice de tablas

Tabla 1. Pregunta PICO.....	8
Tabla 2. Protocolo FDF.....	9
Tabla 3. Estrategias de búsqueda.	10
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.....	12
Tabla 5. Características metodológicas, poblacionales y de intervención de los estudios incluidos.....	16
Tabla 6. Resultados de Petersen et al.....	22
Tabla 7. Resultados de cambios en el perfil lipídico.....	25

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de polifenoles y sus fuentes alimentarias	4
Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA 2020	14

Listado de símbolos y siglas

AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AOV: aceite de oliva virgen

ARNr: ácido ribonucleico ribosómico

ATP III: *Adult Treatment Panel III*

AUC: área bajo la curva

BER: tasa de error equilibrada

CENTRAL: *Cochrane Controlled Register of Trials*

CF: compuestos fenólicos

CH: carbohidratos

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

CI: cereales integrales

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

CR: cereales refinados

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

DGGE: electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización

DM: diabetes mellitus

DMT2: diabetes mellitus tipo II

D-N: dietista-nutricionista

DOI: Identificador de Objeto Digital

E: energía

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECNT: enfermedad(es) crónica(s) no transmisible(s)

ECV: enfermedad(es) cardiovascular(es)

FDF: facetar, derivar y combinar

FOS: fructooligosacáridos

G(T): grasa (total).

GS: grasa saturada

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HELIUS: *Healthy Life in an Urban Setting*

HSD: dieta rica en especias

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

LDA: análisis discriminante lineal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LEfSe: análisis discriminante lineal del tamaño del efecto

LSD: dieta baja en especias

MeSH: *Medical Subject Headings*

MSD: dieta moderada en especias

NCEP-ATPIII: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.*

no-HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad

ODS: Objetivo de Desarrollo Sostenible

P: proteínas

PA: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica.

PCR: proteína C-reactiva

PCR-as: proteína C-reactiva de alta sensibilidad.

PICO: Población, Intervención, Comparador y Desenlaces

PreDM-RI: prediabetes con resistencia a la insulina

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RI: resistencia a la insulina

RoB 2: *Version 2 of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomised trials*

SM: síndrome metabólico

sPLS-DA: análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales dispersos

TG: triglicéridos

TMAO: trimetilamina-N-óxido

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

VSA: variantes de secuencias de amplicones

Resumen y palabras clave

Los polifenoles podrían mejorar determinados marcadores de riesgo cardiovascular mediante la modulación de la microbiota intestinal, aunque la evidencia disponible es inconsistente. El objetivo de este trabajo fue recopilar la evidencia sobre los efectos de intervenciones dietéticas ricas en polifenoles sobre la microbiota intestinal y los biomarcadores de riesgo cardiovascular.

Para ello, se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de intervenciones con alimentos o dietas ricas en polifenoles en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular, siguiendo la declaración PRISMA. El riesgo de sesgo se valoró mediante la herramienta RoB 2.

Se incluyeron 11 artículos de ensayos paralelos y cruzados en la revisión. Las intervenciones consistieron en frutos rojos, avena, vino tinto, *Chenpi Jiaosu*, hierbas y especias, cereales integrales, aceite de oliva virgen enriquecido, sirope de arce y una dieta rica en polifenoles. Se observaron cambios en la abundancia relativa de bacterias, sin cambios consistentes en la diversidad microbiana. Los efectos cardiovasculares fueron heterogéneos e inconsistentes, observándose efectos específicos según el alimento, destacando el efecto hipocolesterolemizante de la avena. Pocos estudios analizaron la relación directa entre la microbiota y los biomarcadores de riesgo cardiovascular. La mayoría presentó un alto riesgo de sesgo.

En conclusión, los polifenoles podrían modificar la microbiota, el perfil lipídico y la inflamación, pero la evidencia actual es limitada y debe interpretarse cuidadosamente.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, microbiota, polifenoles, inflamación, dieta

Abstract and keywords

Polyphenols may improve certain cardiovascular risk markers by modulating the gut microbiota, although the available evidence is inconsistent. The objective of this study was to compile evidence on the effects of polyphenol-rich dietary interventions on the gut microbiota and cardiovascular risk biomarkers.

A systematic review of randomized clinical trials of interventions with polyphenol-rich foods or diets in subjects with established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors was conducted, following the PRISMA statement. Risk of bias was assessed using the RoB 2 tool.

The review included 11 articles on parallel and crossover trials. The interventions consisted of berries, oats, red wine, *Chenpi Jiaosu*, herbs and spices, whole grains, enriched virgin olive oil, maple syrup, and a diet rich in polyphenols. Changes in the relative abundance of bacteria were observed, with no consistent changes in microbial diversity. Cardiovascular effects were heterogeneous and inconsistent, with specific effects observed depending on the food, highlighting the cholesterol-lowering effect of oats. Few studies analyzed the direct relationship between the microbiota and cardiovascular risk biomarkers. Most studies had a high risk of bias.

In conclusion, polyphenols may modify the microbiota, lipid profile, and inflammation, but current evidence is limited and should be interpreted with caution.

Keywords: cardiovascular disease, microbiota, polyphenols, inflammation, diet

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial (1) y también uno de los principales motivos de defunción en España, representando el 26,05 % de los fallecimientos en 2024 en el país (2). Se clasifican como ECV las patologías del corazón y los vasos sanguíneos, concretamente la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, la arteriopatía periférica, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas y las trombosis venosas profundas y las embolias pulmonares (3).

La causa subyacente de estas patologías suele ser la aterosclerosis (4), es decir, la formación de una placa de ateroma (compuesta de colesterol, células espumosas y otras sustancias) en las arterias (5). La formación, progreso y complicación de estas placas está ampliamente influenciada por la inflamación (6) la cual favorece el aumento de moléculas de adhesión que atraen leucocitos al endotelio vascular (4). Estos leucocitos fagocitan lipoproteínas, formando células espumosas y contribuyendo a la formación de la placa de ateroma (4). Cuando la placa progresa, se erosiona o se rompe, existe un alto riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares mayores (7).

La inflamación puede tener como origen un tejido adiposo disfuncional, que genera inflamación crónica de bajo grado a la vez que provoca resistencia a la insulina (RI) periférica, la cual potencia aún más la inflamación sistémica (8). Así, dado que la inflamación juega un papel fundamental en la fisiopatología de la ECV, es esencial reconocer los factores modificables que pueden modularla, siendo la alimentación uno de los aspectos más importantes. De hecho, el actual manejo y prevención de la ECV incluye, además del tratamiento farmacológico (dentro del cual se consideran las terapias antiinflamatorias) y, en caso necesario, la intervención quirúrgica, la educación del paciente y la optimización del estilo de vida (9,10).

En este sentido la dieta puede actuar tanto como factor de riesgo como factor protector frente a la ECV, pues los hábitos alimentarios influyen en el riesgo cardiovascular, principalmente mediante la modulación de factores de riesgo como el perfil lipídico, la presión arterial (PA), el peso corporal y la diabetes mellitus (DM) (9).

Así, una dieta saludable como parte de la prevención secundaria de la ECV puede ayudar a retrasar el avance de la enfermedad y disminuir la mortalidad y la discapacidad relacionadas asociadas (11). Además, pequeñas reducciones de marcadores cardiovasculares como la PA y el colesterol plasmático pueden reducir enormemente el gasto sanitario (11). Los patrones dietéticos que incrementan el riesgo cardiovascular suelen incluir un consumo excesivo de grasas saturadas, sal e hidratos de carbono refinados, además de una ingesta insuficiente de frutas y verduras (11).

En este sentido, las recomendaciones dietéticas de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) para la población española aconsejan llevar una dieta variada

y equilibrada, rica en alimentos integrales de origen vegetal y pescados azules, a la vez que moderada en proteínas de origen animal y reducida en azúcares añadidos y sal (12).

Precisamente, los alimentos relacionados con mejoras en la salud también son los que tienen menor potencial inflamatorio (13). Revisiones sistemáticas con metaanálisis recientes han identificado una asociación significativa entre patrones dietéticos proinflamatorios y mayor riesgo de incidencia cardiovascular y mortalidad (14), así como beneficios de las dietas antiinflamatorias sobre marcadores de riesgo cardiovascular como la PA, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL, por sus siglas en inglés), el colesterol total (CT) y la proteína C reactiva (PCR) (15).

Los efectos de la dieta sobre la inflamación no se deben exclusivamente a su composición nutricional, sino también a su impacto sobre la microbiota intestinal, que actúa como mediadora en la respuesta inflamatoria y, por tanto, en el riesgo cardiovascular.

La microbiota intestinal es la suma de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal (16). En gran parte está compuesta por bacterias de los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria y, en menor medida, por Verrumicrobia, Proteobacteria y arqueas de la familia Methanobacteriales, de las cuales casi el 70 % se encuentran en el colon (16).

Aun así, la microbiota intestinal presenta una elevada variabilidad interindividual, influenciada por varios factores, como el canal de nacimiento, el uso de antibióticos, las enfermedades, la edad, entre otros (17). Como se ha mencionado anteriormente, la dieta constituye uno de los principales factores moduladores de la microbiota intestinal (17). De hecho, a pesar de que los principales grupos bacterianos suelen mantenerse relativamente estables frente a estímulos externos transitorios, la microbiota intestinal en su totalidad puede presentar una gran variabilidad intraindividual y puede experimentar cambios significativos a nivel de especies y familias en cuestión de 24–48 horas, sobre todo tras patrones dietéticos extremos como pasar de una dieta basada en alimentos de origen animal a una vegetal, y viceversa (18).

En este sentido, distintos patrones dietéticos ejercen efectos diferenciados sobre la composición microbiana. Por un lado, las dietas con menor aporte de fibra, como una dieta occidental, reducen la diversidad microbiana (16) y aquellas ricas en alimentos de origen animal podrían aumentar la abundancia de microorganismos resistentes a la bilis, como *Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*, y reducir los niveles de bacterias que metabolizan los polisacáridos vegetales de la dieta, como *Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii* (19).

La microbiota confiere múltiples beneficios al huésped, como el mantenimiento de la barrera intestinal, la regulación de la inmunidad y la síntesis de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (17). Estos metabolitos, producidos por diversas comunidades bacterianas mediante la fermentación de fibra dietética, podrían limitar la inflamación, los trastornos metabólicos y la aterogénesis (20). En este contexto, Firmicutes es el filo predominante que participa en la producción de butirato y Bacteroidetes, en la de propionato (17).

Además, determinadas bacterias intestinales contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa y de la barrera intestinal. Entre ellas, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnavus* y *Lactobacillus casei*, modulan la capacidad de otras bacterias para colonizar la mucosa (17). Por su parte, *Akkermansia muciniphila*, una bacteria implicada en la degradación de mucina, parece tener un efecto protector contra enfermedades inflamatorias y su suplementación ha mostrado mitigar la ganancia de peso y reducir la masa grasa (17). Por ende, estos hallazgos subrayan la importancia del equilibrio entre especies y del mantenimiento de la integridad de la mucosa para la salud.

Alteraciones en este equilibrio, conocidas como disbiosis, pueden disminuir o incluso revertir los efectos beneficiosos de la microbiota (20). La disbiosis es el desbalance en la composición de estos microorganismos y se ha relacionado con múltiples enfermedades, entre ellas la ECV (20). La implicación de la microbiota en la ECV es compleja y ocurre mediante distintos mecanismos. Por ejemplo, el aumento sérico de lipopolisacáridos proveniente de la microbiota provoca una inflamación crónica de bajo grado, que está presente en procesos de aterosclerosis (20). Otras moléculas que participan en la relación ECV-microbiota son la trimetilamina-N-óxido (TMAO) y ácidos biliares, que se han relacionado con un aumento del estado inflamatorio (20). En resumen, la disbiosis se relaciona con un estado inflamatorio y ECV, mientras que la eubiosis -equilibrio de la microbiota- se asocia con efectos antiinflamatorios protectores frente a ECV.

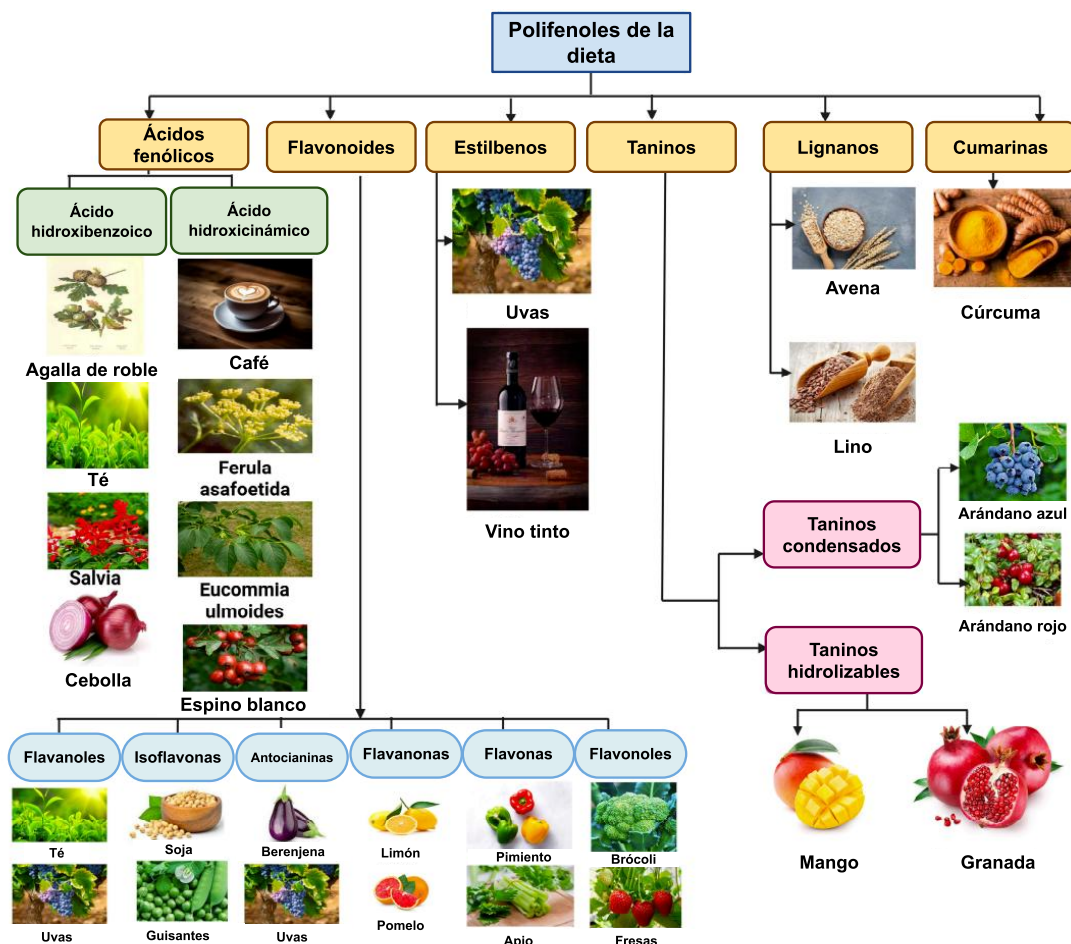
De este modo, se han observado asociaciones entre distintos géneros bacterianos de la microbiota intestinal y la salud cardiometabólica. Así pues, los géneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Roseburia* se han asociado negativamente a diabetes mellitus tipo II (DMT2), mientras que *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, y *Blautia* se han asociado positivamente (21). Por otro lado, en pacientes con aterosclerosis sintomática se ha evidenciado mayor abundancia de *Collinsella* a la vez que menor abundancia de *Eubacterium* y *Roseburia* que en sujetos sanos (22). Además, hay indicios de que la microbiota sería distinta en pacientes con ECV establecida en comparación con sujetos sanos con factores de riesgo, ya que se ha informado de un descenso del filo Bacteroidetes y aumento del orden Lactobacillales en pacientes con enfermedad coronaria (22). En cuanto al perfil lipídico, algunos estudios han relacionado menor riqueza en la composición bacteriana con niveles más altos de CT y triglicéridos (TG), a la vez que niveles más bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL, por sus siglas en inglés) (22).

La evidencia sobre el papel de la microbiota en la inflamación y salud cardiovascular ha generado un creciente interés por componentes dietéticos capaces de modificarla, destacándose entre ellos los compuestos bioactivos.

Los compuestos bioactivos de origen vegetal, también conocidos como fitoquímicos o fitonutrientes (23), son metabolitos secundarios sintetizados por plantas que confieren efectos beneficiosos para la salud humana y animal (24). Los fitoquímicos componen un grupo de

sustancias muy extenso, dentro del cual se distinguen según su estructura química los polifenoles, carotenoides, glucosinolatos, alcaloides y terpenos, entre otros (25). Algunos ejemplos de estos fitoquímicos son el resveratrol de las uvas, la glucobrasicina de las crucíferas, el licopeno del tomate o la cafeína del café.

Figura 1. Clasificación de polifenoles y sus fuentes alimentarias. Adaptado de Rudrapal et al. (26)



Los polifenoles son particularmente interesantes puesto que son los antioxidantes más abundantes en la dieta: se estima que su ingesta diaria es de 1 g/día (27). Se conocen miles de polifenoles derivados de plantas y se han identificado más de 500 de ellos en alimentos (28), pero todos ellos tienen en común una estructura base: el anillo fenólico (29). Según la tipología del anillo fenólico y las moléculas y átomos a su alrededor, los polifenoles se pueden clasificar en: ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos, taninos, lignanos y cumarinas (ver Figura 1) (26). A su vez, los flavonoides se clasifican en flavanoles, isoflavonas, antocianinas, flavanonas, flavonas y flavonoles (26).

Los efectos en la salud de los polifenoles dependen tanto de la cantidad que se ingiere como de su biodisponibilidad (29), la cual está directamente relacionada con su estructura química. Debido a su configuración molecular, la absorción de los polifenoles es limitada y está regulada por la acción de enzimas digestivas y la microbiota intestinal. En el intestino delgado se absorben aquellos polifenoles transformados por las enzimas digestivas, mientras que los no

absorbidos pasan al intestino grueso, donde son metabolizados por la microbiota intestinal (26). Así, los microorganismos intestinales transforman los polifenoles mediante procesos como la desglucosilación, la escisión de anillos o la desmetilación, entre otros, mejorando su absorción y actividad antioxidante, antiinflamatoria y moduladora del metabolismo (26). Debido a estos procesos, las formas químicas de los polifenoles absorbidos son distintas a las formas que se presentan originalmente en los alimentos (29).

La interacción microbiota-polifenoles parece ser bidireccional. Por un lado, los microorganismos intestinales modifican la biodisponibilidad de los polifenoles y, por otro lado, los mismos polifenoles modulan el crecimiento de determinadas poblaciones microbianas actuando potencialmente como prebióticos (30).

A pesar de que la investigación sobre los efectos antioxidantes y profilácticos de los polifenoles es relativamente reciente (27), estos fitonutrientes han mostrado potencial terapéutico en la mitigación de ECV, obesidad, DMT2, inflamación, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (26).

En cuanto a efectos cardiovasculares, se ha reportado que los polifenoles del aceite de oliva virgen extra pueden tener efecto cardioprotector, reduciendo la concentración y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), una mejora de la función endotelial y una disminución de eventos cerebrovasculares mayores. Estos efectos podrían estar mediados por la inhibición de rutas metabólicas inflamatorias, la activación de factores de transcripción con efecto antioxidante y la reducción de la actividad plaquetaria (31).

De forma similar se ha observado que el resveratrol, un polifenol presente en las uvas y el vino tinto, previene la agregación plaquetaria, tiene efecto vasodilatador e inhibe potencialmente la oxidación de partículas LDL (29).

Por otro lado, los polifenoles del cacao han mostrado mejorar la función endotelial (evaluada mediante dilatación mediada por flujo) y la PA tras una ingesta crónica (≤ 18 semanas). (32).

En conjunto, los polifenoles son potentes inhibidores de la oxidación de LDL, tienen efectos antioxidantes, antiplaquetarios, antiinflamatorios y pueden aumentar los niveles de c-HDL y mejorar la función endotelial, de manera que su consumo se ha asociado a menor riesgo de infarto de miocardio y menor incidencia de enfermedades coronarias (29).

Algunos estudios en animales, han mostrado cómo los extractos de plantas ricos en polifenoles pueden atenuar alteraciones asociadas al síndrome metabólico (SM) mediante la modulación de la microbiota intestinal (33). En humanos, un mayor consumo de varias subclases de polifenoles, como estilbenos y lignanos, se ha asociado con un perfil más favorable de los componentes del SM, incluyendo c-HDL, PA, TG y glucemia en ayunas (34).

Una revisión que evaluó la eficacia de los polifenoles sobre la dislipidemia reveló que la mayoría de los estudios clínicos mostraban efectos beneficiosos sobre la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia (35). Sin embargo, los resultados fueron inconsistentes, lo que podría deberse a la heterogeneidad de los estudios y a la biodisponibilidad de los polifenoles (35).

Todavía quedan cuestiones por dilucidar en el campo de investigación sobre los polifenoles. Para empezar, aún no se conocen del todo los mecanismos concretos por los que estos compuestos actuarían sobre la salud humana, lo que dificulta establecer una relación causa-efecto firme. En segundo lugar, aún no se conocen del todo los efectos moduladores de los polifenoles sobre la microbiota intestinal, como qué tipo de polifenoles concretos influyen sobre la abundancia de qué géneros o especies bacterianas y la duración de esta modificación. Además, todavía es incierta la respuesta interindividual sobre los biomarcadores de riesgo CV según el tipo de ECV o los factores de riesgo que presente la población.

Por otro lado, faltan por especificar las dosis de polifenoles para alcanzar sus efectos beneficiosos, para después trasladar esta información a recomendaciones dietéticas prácticas para pacientes. En este sentido, es preciso revisar los resultados de ensayos realizados mediante alimentos ricos en polifenoles o alimentos funcionales que tengan en cuenta los posibles efectos sinérgicos entre varios compuestos bioactivos y nutrientes (24).

La persistencia de estos vacíos de conocimiento evidencia la necesidad de evaluar de manera estructurada la literatura científica disponible de modo que aclare el alcance real de los efectos de los polifenoles en la salud. Las revisiones que se han realizado anteriormente sobre este tema se centran en la modulación de la microbiota mediante complementos alimenticios (36), sin tener en cuenta marcadores de salud cardiovascular, mientras que aquellas que evalúan biomarcadores cardiovasculares (CV) no se centran en el consumo de polifenoles, sino en patrones dietéticos generales (37). Sin embargo, no hay revisiones de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que aúnen la ingesta de polifenoles, la modulación de la microbiota y la salud CV. Por consiguiente, el propósito de este trabajo es recopilar la evidencia disponible sobre los efectos de los polifenoles de la dieta en la microbiota y en biomarcadores CVs.

De forma secundaria, se pretende valorar la aplicación de los resultados en el contexto del dietista-nutricionista (D-N) en la atención al paciente crónico. El D-N puede intervenir en la prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas mediante pautas de alimentación y estilo de vida (38). De este modo, podría valorarse la implementación de pautas dietéticas dirigidas a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o personas de alto riesgo, teniendo en cuenta la presencia de polifenoles en la dieta.

En consecuencia, este trabajo fin de máster se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3 Salud y bienestar de la Agenda 2030 (39). De hecho, aborda un tema relevante de salud pública, las ECVs, que tiene gran impacto en la sociedad a nivel estatal y mundial. Además, se pretende investigar una posible aplicación clínica con ánimo de mejorar de la salud y bienestar de la población.

2. Hipótesis y objetivos

Los polifenoles podrían mejorar los marcadores de riesgo cardiovascular mediante la modulación de la microbiota intestinal. Para probar esta hipótesis, el objetivo general de este trabajo será analizar la evidencia científica disponible sobre el efecto de los polifenoles en la modulación de la microbiota intestinal y su impacto en marcadores relacionados con el riesgo cardiovascular, valorando sus posibles aplicaciones en la práctica clínica del D-N. En consecuencia, se fijan los siguientes objetivos específicos:

- Describir los cambios observados en la microbiota intestinal tras intervenciones con polifenoles
- Describir los cambios observados en biomarcadores de riesgo CV tras intervenciones con polifenoles
- Evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos
- Identificar los posibles beneficios y limitaciones del uso de polifenoles en la práctica clínica del D-N

3. Material y métodos

Para llevar a cabo el siguiente trabajo, se eligió el diseño de una revisión sistemática con el objetivo de identificar, analizar y sintetizar la evidencia científica sobre el efecto de los polifenoles en la modulación de la microbiota intestinal y los marcadores de riesgo CV. La metodología se desarrolló siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2020 (40) adaptándolas al contexto de un trabajo académico individual.

3.1. Descriptores y ecuaciones de búsqueda

La búsqueda de artículos se realizó en bases de datos con contenido en ciencias de la salud, concretamente Pubmed (Medline), Scopus, *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL) y Web of Science.

Para cada una de estas bases de datos se diseñaron estrategias de búsqueda centradas en identificar ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran los efectos de los alimentos o dietas ricas en polifenoles sobre la microbiota intestinal humana y los factores de riesgo CV. Para ello, se siguió el esquema de la pregunta PICO (Población, Intervención, Comparador y Desenlaces), explicado en la Tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO. Fuente: elaboración propia.

Pregunta PICO	
P (población)	Adultos con ECV establecida o 1 factor de riesgo causal (hipertensión arterial*, hiperlipemias**, tabaquismo, diabetes) o al menos 2 factores de riesgo predisponentes (prediabetes o RI, IMC > 30 kg/m ² u obesidad abdominal***, sedentarismo, otra enfermedad que aumente el riesgo CV) identificados en el estudio
I (intervención)	Alimentos, bebidas o patrones dietéticos identificados en el estudio como ricos en polifenoles
C (comparador)	Dieta control/Placebo/No intervención
O (desenlaces)	Principal: cambios en la microbiota (composición, índices de biodiversidad, metabolitos)
	Secundarios: cambios en el perfil lipídico (CT, c-HDL, c-LDL, TG) y marcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α , PCR)

*Se definió la hipertensión como presión arterial sistólica y diastólica > 140/90 mmHg (41).

**Se definieron las hiperlipemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y c-LDL elevado) según los puntos de corte límite recomendados por ATP III (42): c-LDL $\geq$ 130 mg/dL, CT $\geq$ 200 mg/dL, TG > 150 mg/dL.

***Se definió la obesidad abdominal según la International Diabetes Federation (43): perímetro de cintura $\geq$ 94 cm en hombres o $\geq$ 80 cm en mujeres. Si el artículo no diferenciaba estos datos entre hombres y mujeres, se tomó como referencia el punto de corte para hombres por ser más conservador.

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; RI: resistencia a la insulina; TG: triglicéridos; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ;

Después, siguiendo el protocolo FDF (facetar, derivar y combinar) se identificaron las palabras clave en inglés correspondientes a cada componente de la pregunta PICO. Se seleccionaron sinónimos y términos controlados procedentes de los tesauros de las bases de datos y se combinaron mediante operadores booleanos para construir las ecuaciones de búsqueda. Este proceso se explica en la Tabla 2.

Tabla 2. Protocolo FDF. Fuente: elaboración propia.

Protocolo FDF		
Palabra clave	Sinónimos	Tesauros (MeSH)
<i>Cardiovascular disease</i>	<i>Atherosclerosis, coronary heart disease, heart disease, heart failure, cardiomyopathy, cardiovascular risk, cardiovascular risk factor, cardiometabolic risk, hypertension, metabolic syndrome, dyslipidemia, hypercholesteolemia</i>	<i>Cardiovascular Diseases</i>
<i>Polyphenol</i>	<i>Flavonoids, phenolic acids, stilbenes, tannins, lignans, coumarins, flavanols, isoflavones, anthocyanins, flavanones, flavones, flavonols</i>	<i>Polyphenols</i>
<i>Microbiota</i>	<i>Microbiome, short chain fatty acids, gut bacteria</i>	<i>Microbiota Fatty Acids, Volatile</i>
<i>Food</i>	<i>Diet, nutrient, polyphenol rich diet, polyphenol rich food</i>	<i>Food Nutrients</i>

MeSH: Medical Subject Headings

Como se ha mencionado anteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda adaptada a cada base de datos, tal y como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3. Estrategias de búsqueda. Fuente: elaboración propia.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros
Pubmed/Medline	("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "Cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "heart disease"[Title/Abstract] OR "atherosclerosis"[Title/Abstract] OR "cardiovascular risk"[Title/Abstract] OR "cardiovascular risk factor"[Title/Abstract] OR "cardiometabolic risk"[Title/Abstract] OR "metabolic syndrome"[Title/Abstract] OR "hypertension"[Title/Abstract] OR "dyslipidemia"[Title/Abstract] OR "hypercholesterolemia"[Title/Abstract] OR "coronary heart disease"[Title/Abstract] OR "heart failure"[Title/Abstract] OR "cardiomyopathy"[Title/Abstract]) AND ("polyphenols"[MeSH Terms] OR "polyphenol"[Title/Abstract] OR "flavonoid"[Title/Abstract] OR "phenolic acid"[Title/Abstract] OR "stilbene"[Title/Abstract] OR "tannin"[Title/Abstract] OR "lignan"[Title/Abstract] OR "coumarin"[Title/Abstract] OR "flavanol"[Title/Abstract] OR "isoflavone"[Title/Abstract] OR "anthocyanin"[Title/Abstract] OR "flavanone"[Title/Abstract] OR "flavone"[Title/Abstract] OR "flavonol"[Title/Abstract]) AND ("microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiota"[Title/Abstract] OR "microbiome"[Title/Abstract] OR "short chain fatty acid"[Title/Abstract] OR "fatty acids, volatile"[MeSH Terms] OR "gut bacteria"[Title/Abstract]) AND ("diet"[Title/Abstract] OR "food"[MeSH Terms] OR "food"[Title/Abstract] OR "nutrient"[Title/Abstract] OR "polyphenol rich diet"[Title/Abstract] OR "polyphenol rich food"[Title/Abstract])	Ensayo clínico aleatorizado (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("cardiovascular disease" OR "cardiovascular diseases" OR "heart disease" OR atherosclerosis OR "cardiovascular risk" OR "cardiovascular risk factor" OR "cardiometabolic risk" OR "metabolic syndrome" OR "hypertension" OR "dyslipidemia" OR "hypercholesterolemia" OR "coronary heart disease" OR "heart failure" OR cardiomyopathy) AND TITLE-ABS-KEY (polyphenol* OR flavonoid* OR "phenolic acid" OR stilbene* OR tannin* OR lignan* OR coumarin* OR flavanol* OR isoflavone* OR anthocyanin* OR flavanone* OR flavone* OR flavonol*) AND TITLE-ABS-KEY (microbiota OR microbiome OR "short chain fatty acid" OR "gut bacteria") AND TITLE-ABS-KEY (diet* OR food* OR nutrient* OR "polyphenol rich diet" OR "polyphenol rich food")	Ensayo clínico aleatorizado (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros
Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL)	([mh "Cardiovascular Diseases"] OR "cardiovascular disease":ti,ab,kw OR "heart disease":ti,ab,kw OR atherosclerosis:ti,ab,kw OR "cardiovascular risk":ti,ab,kw OR "cardiovascular risk factor":ti,ab,kw OR "cardiometabolic risk":ti,ab,kw OR "metabolic syndrome":ti,ab,kw OR "hypertension":ti,ab,kw OR "dyslipidemia":ti,ab,kw OR "hypercholesterolemia":ti,ab,kw OR "coronary heart disease":ti,ab,kw OR "heart failure":ti,ab,kw OR cardiomyopathy:ti,ab,kw) AND ([mh Polyphenols] OR polyphenol*:ti,ab,kw OR flavonoid*:ti,ab,kw OR (phenolic NEXT acid*):ti,ab,kw OR stilbene*:ti,ab,kw OR tannin*:ti,ab,kw OR lignan*:ti,ab,kw OR coumarin*:ti,ab,kw OR flavanol*:ti,ab,kw OR isoflavone*:ti,ab,kw OR anthocyanin*:ti,ab,kw OR flavanone*:ti,ab,kw OR flavone*:ti,ab,kw OR flavonol*:ti,ab,kw) AND ([mh Microbiota] OR microbiota:ti,ab,kw OR microbiome:ti,ab,kw OR "short chain fatty acid":ti,ab,kw OR [mh "Fatty Acids, Volatile"] OR "gut bacteria":ti,ab,kw) AND (diet*:ti,ab,kw OR [mh Food] OR food*:ti,ab,kw OR nutrient*:ti,ab,kw OR [mh Nutrients] OR (polyphenol rich NEXT diet*):ti,ab,kw OR (polyphenol rich NEXT food*):ti,ab,kw) NOT ("trial registry record" OR "conference proceeding")	-
Web of Science	TS=("cardiovascular disease" OR "cardiovascular diseases" OR "heart disease" OR atherosclerosis OR "cardiovascular risk" OR "cardiovascular risk factor" OR "cardiometabolic risk" OR "metabolic syndrome" OR "hypertension" OR "dyslipidemia" OR "hypercholesterolemia" OR "coronary heart disease" OR "heart failure" OR cardiomyopathy) AND TS=(polyphenol* OR flavonoid* OR "phenolic acid*" OR stilbene* OR tannin* OR lignan* OR coumarin* OR flavanol* OR isoflavone* OR anthocyanin* OR flavanone* OR flavone* OR flavonol*) AND TS=(microbiota OR microbiome OR "short chain fatty acid" OR "gut bacteria") AND TS=(diet* OR food* OR nutrient* OR "polyphenol rich diet*" OR "polyphenol rich food*")	Ensayo clínico (<i>Clinical Trial</i>)

3.2. Periodo temporal y lengua

Se realizaron búsquedas preliminares para ajustar y optimizar la estrategia, hasta conseguir la ecuación más sensible (detallada en el apartado anterior) con la que se realizó la búsqueda definitiva el 10 de marzo del 2026. Las búsquedas se realizaron en inglés por ser el idioma predominante en el que se publica la literatura científica.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los siguientes criterios de inclusión y exclusión se aplicaron para garantizar que los estudios recopilados fueran afines al objetivo del trabajo (ver Tabla 4).

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión. Fuente: elaboración propia.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
• Ensayos clínicos aleatorizados • Población con ECV o factores riesgo CV anteriormente mencionados • Intervención con alimentos, bebidas o patrones dietéticos ricos en polifenoles • Miden desenlaces de microbiota	• Estudios en animales o <i>in vitro</i> • Población pediátrica o sana sin factores de riesgo CV • Intervención con complementos alimenticios definidos según la Directiva 2002/46/CE (44)

CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular

3.4. Proceso de selección

En primera instancia, todos los artículos identificados se recopilaron en el gestor de referencias bibliográficas Zotero con el objetivo de eliminar los duplicados. Posteriormente, se realizó un cribado inicial mediante la revisión de títulos y resúmenes, excluyéndose aquellos estudios que no cumplieran con los criterios de elegibilidad definidos. Finalmente, se obtuvieron los textos completos de los artículos potencialmente relevantes y se llevó a cabo una lectura exhaustiva para confirmar si cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Durante cada fase del proceso, se documentaron los motivos de exclusión con el fin de garantizar la transparencia y reproducibilidad en el proceso de selección.

3.5. Extracción de datos

De cada trabajo se extrajeron los siguientes datos: título, año de publicación, autores, país de realización, Identificador de Objeto Digital (DOI, por sus siglas en inglés), diseño de estudio, tamaño de muestra, características de los participantes (edad, sexo, estado de salud), tipo de intervención y comparador, duración de la intervención, métodos utilizados para evaluar la microbiota, resultados relevantes relacionados con la microbiota y los biomarcadores de riesgo CV, conclusiones de los autores, así como limitaciones y fortalezas y posibles conflictos de intereses declarados. La información se recopiló en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y

después se sintetizó en tablas de evidencias para su análisis. Este proceso fue realizado por una sola persona al tratarse de un trabajo de fin de máster.

3.6. Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios individuales se evaluó mediante RoB 2 (45). Esta herramienta se aplica en 5 pasos, evaluando primeramente el sesgo derivado del proceso de aleatorización, en segundo lugar, el sesgo debido a desviaciones respecto a las intervenciones previstas, en tercer lugar, el sesgo debido a la falta de datos sobre los resultados, después, sesgo en la medición del resultado y, por último, el sesgo en la selección de los resultados comunicados. Seguidamente, se valora el riesgo de sesgo del estudio de forma global, como bajo, moderado o alto. En el caso de los ensayos cruzados, se valora un dominio adicional relativo a sesgos derivados de los efectos de la periodicidad y de los efectos de arrastre. No obstante, uno de los ensayos cruzados (46) incluidos en este trabajo se analizó mediante RoB 2 como si de un ensayo paralelo se tratara ya que el comparador utilizado por los autores correspondía al valor basal de los propios participantes. Por ello, no se consideró adecuado valorarlo como un ensayo cruzado. Además, para la aplicación de RoB 2 en el contexto de este trabajo académico, se seleccionó un único desenlace por estudio, siguiendo un criterio jerárquico predefinido. En primer lugar, se priorizó el desenlace primario especificado por los autores, siempre que tuviera relación con la composición de la microbiota. En caso de no ser así, se seleccionaron preferentemente índices de diversidad α , seguidos de diversidad β y, en último lugar, otras medidas de composición de la microbiota.

3.7. Métodos de síntesis

La síntesis de los resultados se llevó a cabo mediante un enfoque de tipo narrativo. Los hallazgos se agruparon en función de las principales variables de interés: cambios en la composición de la microbiota, modificaciones en el perfil lipídico y variaciones en marcadores de inflamación. Además, dentro de los cambios de la microbiota y del perfil lipídico, se presentaron los resultados de manera agrupada, clasificando los estudios según la población (enfermedad coronaria, SM, factores de riesgo de ECV o dislipemias), mientras que esta división no pudo realizarse en los demás apartados por no disponer de suficiente información.

3.8. Limitaciones

Los resultados de este trabajo deben analizarse teniendo en cuenta sus limitaciones. Estas incluyen, por un lado, el idioma, pues solo se seleccionaron artículos en inglés, lo que podría excluir evidencia potencialmente relevante en otros idiomas. Por otro lado, el hecho de que el cribado y extracción de datos se realizara por un único revisor, podría incrementar el riesgo de sesgos y errores. Además, hay que mencionar la heterogeneidad de los estudios incluidos, tanto en las características de las intervenciones (tipo, dosis de polifenoles y duración) como en los métodos empleados para la evaluación de la microbiota, y que el riesgo de sesgo se evaluó considerando un único desenlace por estudio, lo que en conjunto puede limitar la comparabilidad

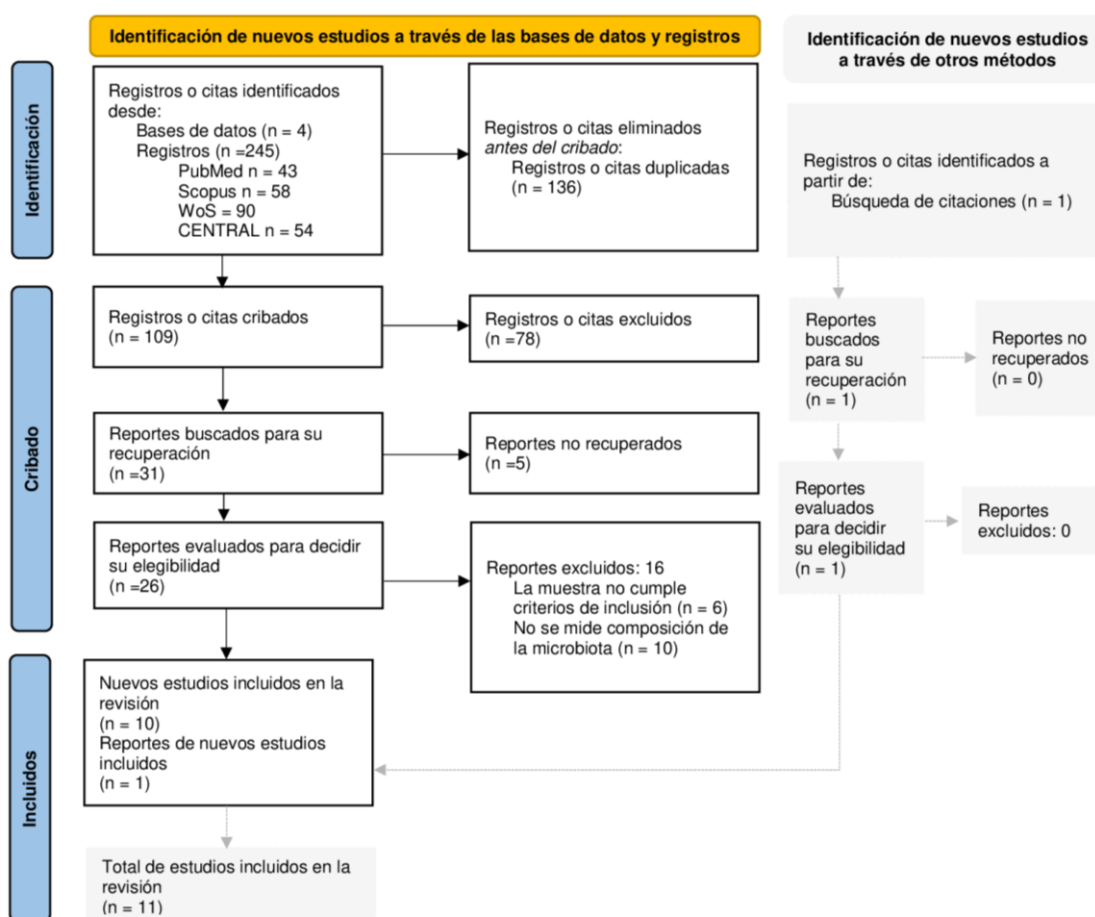
directa entre los ensayos. Por último, no se realizó una evaluación formal del sesgo de publicación, por lo que no puede descartarse su posible influencia en los resultados obtenidos.

4. Resultados

4.1. Selección de estudios

Tras la búsqueda bibliográfica en las 4 bases de datos mencionadas, se identificaron un total de 245 registros. Después de la eliminación de duplicados ($n = 136$), se procedió al cribado de 109 estudios. Durante el proceso de selección, se reemplazó una editorial (47) por el artículo original al que hacía referencia (48). Finalmente, se incluyeron un total de 11 estudios en la revisión sistemática (46,48–57). El proceso de selección se detalla en la Figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA 2020



4.2. Características de los estudios incluidos

Entre los estudios incluidos, 6 fueron ensayos clínicos cruzados (46,48,49,52,55,56), 4, ensayos clínicos paralelos (50,51,54,57) y 1, un ensayo piloto (53), todos ellos aleatorizados y controlados. En cuanto a su distribución geográfica, 2 ensayos se realizaron en China (53,57), otros 2, en Estados Unidos (46,55) y el resto, en Dinamarca (48), Brasil (49), Alemania (50), Italia (51), España (52), Finlandia (54) y Canadá (56).

El tamaño de muestra osciló entre 12 y 187 participantes, siendo la media de 60 y un total de 644 sujetos incluidos. Las edades de los participantes abarcaron de 18 y 75 años. Todos los estudios fueron mixtos, menos uno (49) y, entre todos los estudios, más de la mitad de participantes fueron hombres (347/644). Un estudio reclutó a pacientes con enfermedad coronaria establecida (49), dos, a pacientes con síndrome metabólico (50,54), tres, a pacientes con dislipemias (52,53,57) otro, a pacientes prediabéticos con resistencia a la insulina (PreDM-RI) (46) y el resto, a pacientes con al menos un factor de riesgo CV (48,51,55,56).

Los tiempos de intervención fueron cortos, de un máximo de 8 semanas, y los ensayos cruzados incluyeron periodos de lavado entre intervenciones de 2 o 4 semanas. Se observó una gran heterogeneidad en las fuentes de polifenoles entre estudios: 2 utilizaron avena (50,57), otros 2 utilizaron frutos rojos (46,54), y el resto recurrieron a fuentes de polifenoles diferentes, como cereales integrales (avena, centeno, trigo, bulgur) (48), 24 hierbas y especias (55), *Chenpi Jiaosu* (un alimento funcional elaborado mediante la cofermentación de varios ingredientes medicinales y comestibles, entre los que se incluyen la pulpa de cítricos de Xinhui, la cáscara de mandarina de Xinhui, el goji, el ginseng, el espinillo blanco, el jengibre y la Poria cocos) (53), vino tinto (49), sirope de arce (56), aceite de oliva virgen (AOV) enriquecido (52) o una dieta rica en cacao, té, café, aceite de oliva, mermelada de arándanos y vegetales ricos en polifenoles (rúcula, cebolla, hinojo) (51). En consecuencia, los contenidos de polifenoles de las intervenciones, tanto en cantidad como en compuestos predominantes, también fueron dispares, según la información disponible (ver Tabla 5; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

La caracterización de la microbiota se realizó principalmente mediante secuenciación del gen del ARNr 16S; además, 4 estudios incluyeron análisis metagenómico de tipo *shotgun* (46,48,56,57), mientras que 2 estudios utilizaron electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (DGGE) (51,54).

Respecto a los parámetros medidos, 10 de los 11 estudios analizaron cambios en el perfil lipídico y la composición de la microbiota intestinal, de los cuales 4 relacionaron esos resultados entre sí (46,49,51,57). Además de eso, 2 estudios (48,49) midieron valores de IL-6, TNF- α y/o PCR. En un estudio (46) también se calcularon indicadores de riesgo aterogénico como la relación TC/c-HDL, la relación c-LDL/c-HDL y la relación no-HDL/c-HDL (referida en el estudio como índice aterogénico). Un solo estudio (55) analizó únicamente la composición de la microbiota.

La información presentada a lo largo de este apartado se resume en la Tabla 5.

Tabla 5. Características metodológicas, poblacionales y de intervención de los estudios incluidos. Fuente: elaboración propia.

Autor (año, país) (ref.)	Diseño	Población	Intervención/Control	Técnicas de caracterización microbiota	Parámetros lipídicos e inflamatorios
POBLACIÓN CON ENFERMEDAD CORONARIA					
Haas et al. (2022, Brasil) (50)	Cruzado Duración: 3 semanas por periodo Lavado: 2 semanas	n = 42 (hombres) Edad: 46–69 años IMC < 30 kg/m ² Enfermedad coronaria estable (sin síndrome coronario agudo reciente)	Intervención: - Vino tinto: 250 mL/día 5 días a la semana - Contenido de polifenoles: 109 mg/L antocianinas, 2155 mg/L catequinas Control: - Abstinencia de alcohol.	Secuenciación del gen del ARNr 16S	Perfil lipídico: - CT, c-LDL, c-HDL, no-HDL, TG Inflamación: - PCR-as, IL-6 Ayunas
POBLACIÓN CON SM					
Puupponen-Pimiä et al. (2013, Finlandia) (55)	Paralelo Duración: 4 semanas de restricción de bayas 8 semanas de intervención 4 semanas de ingesta habitual de bayas	n = 32 (13 V, 19 M). Edad: 50-65 años IMC: 26-39 kg/m ² 2 de los siguientes: - Glucosa en ayunas 5,6-6,9 mmol/l sin diabetes - TG en ayunas > 1,7 mmol/l, c-HDL en ayunas <1,0 mmol/l (hombres) o < 1,3 mmol/l (mujeres) - PC > 102 cm (hombres) o > 88 cm (mujeres) - PA > 130/85 mmHg	Intervención (n = 20) 300 g de frutos rojos (puré de fresa*, frambuesas y mora de los pantanos 1:1:1) *Puré de fresa: 15 % de azúcar, 1 % goma guar y algarroba - Contenido de polifenoles: elagitaninos 789 ± 27 mg/día, antocianinas 70,7 ± 52 mg/día, flavonoles 4,1 ± 0,4 mg/día. Control (n = 12) - Restricción de frutos rojos.	DGGE	Perfil lipídico: CT, c-LDL, c-HDL, TG
Klumpen et al. (2016, Alemania) (51)	Paralelo Ensayo 1: Duración: 6 semanas Ensayo 2: Duración: 2 días (con seguimiento de 6 semanas)	n = 66. Ensayo de 6 semanas: n = 34 (15 V, 19 M). Ensayo de 2 días: n = 32 (15 V, 17 M). Ascendencia: caucásica Edad: 45-70 años IMC: 27-39,9 kg/m ² SM (según la definición de consenso global de la Federación Internacional de Diabetes)	<u>Ensayo 1</u> Intervención (n = 17): Sustituyeron 1 comida habitual al día por 80 g de avena y mantuvieron su dieta occidental habitual.	Secuenciación del gen del ARNr 16S	Perfil lipídico: - CT, c-LDL, c-HDL (ayunas) Inflamación: - PCR-as (ayunas)

¹ 1100–1200 kcal/día, CH 67 % E, de los cuales fibra > 15 %, β-glucano: 13,5 g vs 0 g, P 15 % E y G 17 % E

² Dieta estadounidense estándar (CH: 50 %; P: 17 %; GT: 33 %; GS: 11 %; Na: 3000 mg/día; fibra: 22 g/día)

³ Solo se tuvieron en cuenta los resultados del grupo PreDM-RI en la intervención con frambuesas

Autor (año, país) (ref.)	Diseño	Población	Intervención/Control	Técnicas de caracterización microbiota	Parámetros lipídicos e inflamatorios
			Control (n = 17): - Mantuvieron su dieta occidental habitual y no consumieron avena. <u>Ensayo 2</u> Intervención (n = 17): 100 g de avena/día repartido en 3 comidas, en lugar de su dieta occidental habitual. Durante el seguimiento consumieron su dieta habitual sin avena. Control (n = 15): 3 comidas de control estandarizadas sin avena cada día, ajustadas en macronutrientes al grupo de intervención¹, en lugar de su dieta occidental habitual.		
POBLACIÓN CON FACTORES DE RIESGO DE ECV					
Roager et al. (2019, Dinamarca) (49)	Cruzado Duración: 8 semanas por periodo Lavado: 6 semanas	n = 50 (18 V, 32 M) Edad: 20–65 años IMC: 25–35 kg/m ² PC: ≥94 cm (V), ≥80 cm (M) ≥1 de los siguientes criterios: - Glucosa: 6,1–6,9 mmol/L - c-HDL bajo - PAS >130 mmHg o tto HTA	Intervención - Cereales integrales > 75 g/día (avena, centeno, trigo, bulgur) Control - Cereales refinados < 10 g/día	Secuenciación del gen del ARNr 16S + Metagenómica tipo <i>shotgun</i>	Perfil lipídico: - CT, c-LDL, c-HDL, TG Inflamación: - PCR, IL-6, TNF-α Ayunas
Vetrani et al. (2020, Italia) (52)	Paralelo Duración: 8 semanas	n = 78 (33 V, 45 M). Edad: 35-70 años IMC: 27-35 kg/m ² PC >102 cm (hombres) y >88 cm (mujeres) 1 rasgo del SM según los criterios del NCEP-ATPIII.	4 intervenciones isocalóricas con distinta composición nutricional: - Dieta rica en AGCLn3 (4 g/día) y polifenoles (2903 mg/día) (n = 19) - Dieta rica en AGCLn3 (4 g/día), pobre en polifenoles (365 mg/día) (n = 20) - Dieta rica en polifenoles (2903 mg/día), pobre en AGCLn3 (1,5 g/día) (n = 19) - Dieta pobre en AGCLn3 (1,5 g/día) y polifenoles (365 mg/día) (n = 20)	DGGE	Perfil lipídico: TG, partículas grandes de VLDL Ayudas y posprandial

¹ 1100–1200 kcal/día, CH 67 % E, de los cuales fibra > 15 %, β-glucano: 13,5 g vs 0 g, P 15 % E y G 17 % E

² Dieta estadounidense estándar (CH: 50 %; P: 17 %; GT: 33 %; GS: 11 %; Na: 3000 mg/día; fibra: 22 g/día)

³ Solo se tuvieron en cuenta los resultados del grupo PreDM-RI en la intervención con frambuesas

Autor (año, país) (ref.)	Diseño	Población	Intervención/Control	Técnicas de caracterización microbiota	Parámetros lipídicos e inflamatorios
Petersen et al. (2022, EEUU) (56)	Cruzado Duración: 4 semanas por periodo Lavado: 2 semanas	54 (31 M, 23 V). Edad: 30-75 años IMC: ≥ 25 y ≤ 35 kg/m ² PC ≥ 94 cm (hombres), ≥ 80 cm (mujeres) ≥ 1 factor de riesgo de ECV: - Glucosa 100-126 mg/dL - c-HDL < 40 mg/dl (hombres), < 50 mg/dl (mujeres) - TG 150-300 mg/dL - PA: $\geq 130/85$ y $\leq 160/100$ mmHg - c-LDL > 130 mg/dL - PCR-as > 1 mg/L	- LSD: 0,5 g/día/2100 kcal² - MSD: 3,3 g/día/2100 kcal² - HSD: 6,6 g/día/2100 kcal²	Secuenciación del gen del ARNr 16S	No midieron para resultados, solo para el diagnóstico
Zhang et al. (2022, EEUU) (47)	Cruzado Duración: 4 semanas por periodo Lavado: 4 semanas	n total = 36. 26 PreDM-RI (12 M, 14 V) ³ . 10 sanos. Edad: 20-60 años. PreDM-RI: - Glucemia en ayunas 100-125 mg/dL (5,56-6,94 mmol/L) - Insulina en ayunas ≥ 8 μUI/mL	- Batido de 50 g de frambuesas congeladas, 8 g de frambuesas liofilizadas en polvo y 50 g de agua. - Contenido de polifenoles: $129,7 \pm 1,9$ mg/ración (59) - Batido de frambuesas (igual) + FOS (8 g)	Metagenómica tipo <i>shotgun</i>	Perfil lipídico: CT, c-LDL, c-HDL, TG, CT/c-HDL, c-LDL/c-HDL, no-HDL/c-HDL Ayunas
Morissette et al. (2024, Canada) (57)	Cruzado Periodo de estabilización: 2 semanas Duración: 8 semanas por periodo Lavado: 4 semanas	n = 42 (24 M, 18 V). Edad: 18-75 años IMC 23-40 kg/m ² Uno de los siguientes: - Insulina en ayunas > 42 pmol/L (5,85 uU/mL) - Glucosa en ayunas 5,5-6,9 mmol/L (99,1-124,32 mg/dL) - HbA1c 5,7- 6,4 % - TG $> 1,35$ mmol/L (119,47 mg/dL)	Sustituir el 5 % de su ingesta calórica total procedente de azúcares añadidos por: - Sirope de arce - Sirope de sacarosa con saborizantes artificiales	Secuenciación del gen del ARNr 16S + Metagenómica tipo <i>shotgun</i>	Perfil lipídico: CT, c-LDL, c-HDL, TG, CT/c-HDL

¹ 1100–1200 kcal/día, CH 67 % E, de los cuales fibra > 15 %, β -glucano: 13,5 g vs 0 g, P 15 % E y G 17 % E

² Dieta estadounidense estándar (CH: 50 %; P: 17 %; GT: 33 %; GS: 11 %; Na: 3000 mg/día; fibra: 22 g/día)

³ Solo se tuvieron en cuenta los resultados del grupo PreDM-RI en la intervención con frambuesas

Autor (año, país) (ref.)	Diseño	Población	Intervención/Control	Técnicas de caracterización microbiota	Parámetros lipídicos e inflamatorios
POBLACIÓN CON DISLIPEMIAS					
Martín-Peláez et al. (2017, España) (53)	Cruzado Duración: 3 semanas por periodo Lavado: 2 semanas	n = 12 (5 M, 7 V). Edad: 46-67 años. CT > 200 mg/dL.	25 mL/día de tres AOV sin refinar con diferente concentración y origen de CF: • AOV que contenía naturalmente 80 mg de CF por kg • AOV enriquecido con CF de aceite de oliva (500 mg CF/kg) • AOV enriquecido con CF de aceite de oliva y tomillo a partes iguales (500 mg CF/kg)	Secuenciación del gen del ARNr 16S	Perfil lipídico: • CT, c-LDL, LDL oxidado, c-HDL, TG Ayunas
Xu et al. (2021, China) (58)	Paralelo Duración: 45 días	n = 187 (129 V, 58 M) Edad: 18-65 años IMC: < 28 kg/m ² CT: 5,18-6,21 mmol/L (200-239,77 mg/dL) TG: ≤2,25 mmol/L (199,12 mg/dL)	Intervención (n = 94): • 80 g de avena/día • Contenido de polifenoles: 56,8 mg/ración Control (n = 93): • 80 g arroz/día	Secuenciación del gen del ARNr 16S + Metagenómica tipo <i>shotgun</i>	Perfil lipídico: • CT, c-LDL, c-HDL, TG, no-HDL
Tan et al. (2025, China) (54)	Ensayo piloto aleatorizado y controlado Duración: 8 semanas (56 días)	55 (20 V, 35 M). Edad: 18-70 años. Dislipidemia con un nivel de riesgo cardiovascular clasificado como bajo o intermedio (Directrices chinas para la prevención y el tratamiento de la dislipidemia en adultos)	Toma 2 veces al día de: Intervención (n = 30): • <i>Chenpi Jiaosu</i> (bebida enzimática de cáscara de mandarina) Control (n = 25): • Placebo con 5 % de concentración la misma bebida.	Secuenciación del gen del ARNr 16S	Perfil lipídico: • CT, c-LDL, c-HDL, TG Ayunas

AGCLn3: ácidos grasos de cadena larga omega 3; AOV: aceite de oliva virgen; ARNr: ácido ribonucleico ribosómico; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CH: carbohidratos; CF: compuestos fenólicos; CT: colesterol total; DGGE: electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización; E: energía; ECV: enfermedad cardiovascular; FOS: fructooligosacáridos; G(T): grasa (total); GS: grasa saturada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HSD: dieta rica en especias; PCR(-as): proteína C-reactiva (de alta sensibilidad); HTA: hipertensión arterial. IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal. LDL: lipoproteínas de baja densidad; LSD: dieta baja en especias. M: mujer. MSD: dieta moderada en especias. no-HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; P: proteínas; PA(S): presión arterial (sistólica); PC: perímetro de cintura; PreDM-RI: prediabetes con resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; V: varón; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

¹ 1100–1200 kcal/día, CH 67 % E, de los cuales fibra > 15 %, β-glucano: 13,5 g vs 0 g, P 15 % E y G 17 % E

² Dieta estadounidense estándar (CH: 50 %; P: 17 %; GT: 33 %; GS: 11 %; Na: 3000 mg/día; fibra: 22 g/día)

³ Solo se tuvieron en cuenta los resultados del grupo PreDM-RI en la intervención con frambuesas

4.3. Cambios en la microbiota

4.3.1. Enfermedad coronaria

Haas et al. (49) compararon el impacto del consumo moderado de vino tinto (250 mL/día 5 veces por semana durante 3 semanas) respecto a la abstinencia en una población exclusivamente masculina con enfermedad coronaria, analizando los cambios en la composición de la microbiota intestinal. Los investigadores descubrieron una clara separación entre los grupos mediante el análisis de la diversidad β , lo que permitió distinguir el consumo de vino entre los participantes. De hecho, tras el consumo de vino tinto, la microbiota intestinal se caracterizó por una mayor abundancia de los géneros *Bacteroides*, *Roseburia*, y *Prevotella*, así como de miembros de la familia Ruminococcaceae, aunque fue *Parasutterella* el género más destacado para identificar su consumo. Por otro lado, no se vieron cambios en la diversidad α .

4.3.2. Síndrome metabólico

Puupponen-Pimiä et al. (54) compararon una ingesta de 300 g de frutos rojos (fresas, frambuesas y moras en proporciones iguales) frente a su restricción durante 8 semanas en personas con síntomas de SM. Los autores no observaron diferencias significativas ni en la diversidad ni en la composición de la microbiota tras la intervención. La microbiota estuvo compuesta principalmente por bacterias pertenecientes a las familias Ruminococcaceae (clúster clostridial IV; grupo de *Clostridium leptum*) y Lachnospiraceae (clúster clostridial XIV; grupo de *Eubacterium rectale*). En 4 sujetos del grupo de intervención con frutos rojos se observaron cambios en el perfil bacteriano predominante, evaluado mediante DGGE, tras la intervención que no se revirtieron posteriormente (semana 12), mientras que en 13 participantes (65 %) de este mismo grupo dicho perfil se mantuvo estable o ya presentaba variabilidad antes del inicio de la intervención.

Klümper et al. (50), estudiaron los efectos de reemplazar comidas de una dieta occidental por avena mediante dos ensayos en adultos con SM: uno de ellos consistió en una intervención aguda de 2 días con una alta ingesta de avena (300 g/día) y el otro se basó en una intervención de 6 semanas con cantidades moderadas de este cereal (80g/día). Al igual que en otro estudio previamente descrito en pacientes con enfermedad coronaria (49), los autores observaron que la composición de la microbiota intestinal permitía diferenciar entre los grupos de intervención y control en función de los perfiles bacterianos. En el estudio a corto plazo, *Erysipelotrichaceae* UCG-003 fue el grupo bacteriano más relevante para diferenciar los grupos, mostrando un aumento significativo (cambio logarítmico en $\log_2 = 1,01$; $q = 0,025$) en el grupo de intervención. En el estudio a medio plazo, *Ruminococcus torques* fue el principal grupo diferenciador, presentando una disminución en el grupo de intervención (cambio logarítmico en $\log_2 = -1,58$, $q = 0,07$), aunque este cambio no fue significativo.

4.3.3. Población con factores de riesgo de ECV

Roager et al. (48) estudiaron los efectos de una dieta rica en cereales integrales (CI) frente a una pobre en CI y rica en cereales refinados (CR) sobre la composición de la microbiota intestinal de personas con factores de riesgo de ECV. Tanto la secuenciación del 16S como la metagenómica mostraron que la intervención con CI no alteró de forma significativa la composición de la microbiota fecal en comparación con la dieta con CR. La metagenómica identificó 4 cepas de *Faecalibacterium prausnitzii* (171, 291, 292, 517) y 1 cepa de *Prevotella copri* (263) que aumentaron en abundancia tras la ingesta de CI y disminuyeron en abundancia tras CR, mientras que *Bacteroidetes thetaiotaomicron* 009 mostró el patrón opuesto. Además, varias cepas se asociaron positivamente con la ingesta de CI, entre ellas *F. prausnitzii* (291, 292, 517), *Ruminococcus lactaris* 309 y *Coprococcus* 213, mientras que otras, como *B. thetaiotaomicron* 009, *Holdemanella biformis* 584, *Erysipelatoclostridium ramosum* 102 y *Ruminococcus* 139, se asociaron negativamente. Por otro lado, *E. ramosum* se asoció positivamente con los niveles de IL-6.

En un estudio posterior en este mismo tipo de población (con factores de riesgo de ECV), Vetrani et al. (51) evaluaron el efecto de dietas ricas en ácidos grasos omega-3 de cadena larga (AGCLn3) y en polifenoles sobre la composición de la microbiota mediante cuatro intervenciones isocalóricas con distinta composición nutricional: una rica en AGCLn3 y polifenoles, una rica en AGCLn3, una rica en polifenoles y una baja en AGCLn3 y polifenoles. Se observó un aumento en la diversidad de las bacterias fecales predominantes (evaluado como el número de bandas en el DGGE) tras las dietas ricas en polifenoles, mientras que disminuyó en aquellas con bajo contenido en estos compuestos ($p = 0,006$). Además, los polifenoles redujeron significativamente la abundancia de *Eubacterium rectale-Blautia coccoides* (clúster clostridial XIV), al tiempo que aumentaron la de *Clostridium leptum* (clúster clostridial IV) ($p = 0,044$ y $p = 0,015$, respectivamente). Por otro lado, la abundancia de *Bifidobacteria* aumentó en las dietas ricas en AGCLn3 ($p = 0.041$).

Petersen et al. (55) compararon los efectos de una dieta estadounidense con cantidades bajas (LSD, por sus siglas en inglés), moderadas (MSD, por sus siglas en inglés) y altas (HSD, por sus siglas en inglés) de hierbas y especias sobre la microbiota de sujetos con factores de riesgo de ECV. Los autores evaluaron los cambios en la diversidad α y β tras las intervenciones.

En cuanto a la diversidad α , se observó un efecto principal de la dieta en la riqueza bacteriana, medida como el número de variantes de secuencia bacteriana detectadas en las muestras ($p = 0,046$), pero no se observaron cambios significativos en la equitatividad de Pielou ($p = 0,31$) ni la diversidad filogenética de Faith ($p = 0,24$). En los análisis *post hoc* entre dietas, la diversidad α fue mayor tras la dieta MSD en comparación con LSD, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,057$). Por otro lado, al comparar cada intervención con sus valores basales, la diversidad filogenética de Faith aumentó tras todas las dietas, alcanzando significación estadística en MSD ($p = 0,001$) y HSD ($p = 0,034$), pero no en LSD. De forma similar,

la diversidad α fue significativamente mayor después de MSD ($p = 0,003$), aunque no hubo cambios significativos en LSD ni HSD. Por el contrario, la equitatividad de Pielou no mostró variaciones significativas entre las dietas y el valor inicial. Para facilitar la comprensión de estos resultados se han esquematizado en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de Petersen et al. Fuente: elaboración propia.

Diversidad α	Efecto global de la dieta	Comparaciones entre dietas (<i>post hoc</i>)	Comparación respecto al basal
Riqueza bacteriana	$p = 0,046$	MSD > LSD ($p = 0,057$)	MSD ($p = 0,003$)
Faith	$p = 0,24$	-	MSD ($p = 0,001$) HSD ($p = 0,034$)
Pielou	$p = 0,31$	-	Sin cambios significativos

Respecto a la diversidad β , no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dietas, aunque sí al compararlas con los valores iniciales (LSD, $p = 0,02$; MSD, $p = 0,001$; HSD, $p = 0,004$).

Por otro lado, se evaluaron las diferencias en la abundancia relativa de distintos grupos bacterianos mediante el análisis discriminante lineal del tamaño del efecto (LEfSe, por sus siglas en inglés), considerando significativo un valor del análisis discriminante lineal (LDA, por sus siglas en inglés) ≥ 2 . La dieta LSD se asoció con una mayor abundancia de las familias Prevotellaceae (LDA = 4,08; $p = 0,038$) y Peptostreptococcaceae (LDA = 3,55; $p = 0,011$) en comparación con MSD, mientras que frente a la dieta HSD mostró un aumento de la familia Coriobacteriaceae (LDA = 3,19; $p = 0,034$) y el género *Collinsella* (LDA = 3,19; $p = 0,034$). Por su parte, la dieta MSD se asoció con una mayor abundancia de la familia Peptococcaceae (LDA = 2,44; $p = 0,044$) respecto a HSD. En cambio, la dieta HSD se asoció con una mayor abundancia de la familia Ruminococcaceae y género *Agathobacter* en comparación tan con LSD (LDA = 4,47; $p = 0,004$ y LDA = 4,14; $p = 0,045$, respectivamente) como con MSD (LDA = 4,22; $p = 0,03$ y LDA = 4,03; $p = 0,003$, respectivamente).

Al comparar los valores posteriores a cada intervención con los valores iniciales, se observaron cambios adicionales en la abundancia de varios grupos bacterianos tras seguir las dietas que contenían especias. La familia Rikenellaceae aumentó tras LSD (LDA = 3,46; $p = 0,017$), MSD (LDA = 3,44; $p < 0,001$) y HSD (LDA = 3,44; $p = 0,008$). Por su parte, *Odoribacter* aumentó tras LSD (LDA = 2,08; $p = 0,018$). Al contrario, la familia Ruminococcaceae aumentó tras MSD (LDA = 4,36; $p = 0,004$) y HSD (LDA = 4,62; $p < 0,001$), además de mostrar un incremento de varios géneros de esta familia, incluyendo *Faecalibacterium* (LDA = 4,25; $p =$

0,002), *Ruminococcus 2* (LDA = 4,11; $p < 0,001$), y *Ruminococcaceae UCG 005* (LDA = 2,89; $p = 0,006$), tras HSD.

Zhang et al. (46) evaluaron el efecto del consumo de frambuesas rojas, con y sin fructooligosacáridos (FOS), en individuos con PreDM-RI, así como en sujetos sanos. Para esta revisión se han tomado en cuenta únicamente los resultados correspondientes a la intervención con frambuesas (sin FOS) en personas con PreDM-RI ($n = 26$). En este grupo, la diversidad α y β no registraron cambios significativos tras la intervención en comparación con los valores iniciales. Sin embargo, se detectaron cambios en la abundancia de determinados grupos bacterianos, con un aumento de *Eubacterium eligens* ($p = 0,023$) y *Clostridium orbiscindens* ($p = 0,026$), y una disminución de *Streptococcus thermophilus* ($p = 0,032$) y *Ruminococcus gnavus* ($p = 0,048$). No obstante, estos cambios deben interpretarse con cautela, ya que los intervalos de confianza al 98 % de las diferencias de medias proporcionales incluían el valor nulo en todos los casos.

Por último, en un estudio reciente, Morissette et al. (56) evaluaron el efecto de sustituir el 5 % de la ingesta calórica total procedente de azúcares añadidos por sirope de arce o por placebo (un sirope de sacarosa con saborizantes artificiales) en personas con factores de riesgo cardiovascular. Según la secuenciación del ARNr 16S, no se observaron diferencias en la diversidad α entre los grupos, evaluada mediante los índices de Shannon y Simpson. Esta técnica también mostró que la microbiota intestinal de los participantes pertenecientes al grupo que consumió sirope de arce albergaba una cantidad significativamente menor de especies de *Klebsiella* y de *Bacteroides pectinophilus* que la de los participantes del grupo placebo al final de la intervención. Por su parte, la metagenómica tipo *shotgun* no mostró cambios en la diversidad α y β . Sin embargo, se observó un aumento significativo en el crecimiento de *Lactocaseibacillus casei* (antes *Lactobacillus casei*) y *Clostridium beijerinckii* tras la intervención con sirope de arce, que, además, se asoció con una disminución de la abundancia de *Klebsiella quasipneumoniae*. En conjunto, ambas técnicas de caracterización de la microbiota coincidieron en señalar una reducción de la abundancia de especies del género *Klebsiella* tras la intervención con sirope de arce, si bien el estudio no proporciona datos cuantitativos detallados.

4.3.4. Dislipemias

Martin-Pelaez et al. (52) evaluaron tres intervenciones con AOV en pacientes con hipercolesterolemia: un AOV que contenía naturalmente 80 mg de compuestos fenólicos (CF)/kg, un AOV enriquecido con CF de aceite de oliva (500 mg CF/kg) y un AOV enriquecido con CF procedentes de aceite de oliva y tomillo a partes iguales (500 mg CF/kg). Entre las intervenciones, únicamente el aceite enriquecido con tomillo mostró cambios estadísticamente significativos en la abundancia bacteriana, siendo las bacterias de los grupos hibridados por la prueba Bif164 (principalmente *Bifidobacterium spp.* y *Parascardovia denticolens*) las que aumentaron en comparación con la intervención con aceite de oliva enriquecido ($p = 0,044$).

Xu et al. (57) compararon los efectos del consumo diario de avena frente al consumo de arroz blanco en pacientes con dislipemia. No se observaron diferencias significativas en los índices de diversidad α y β , aunque sí en la abundancia relativa de distintos géneros y especies. En el grupo de la avena se observó un aumento significativo de la abundancia de *Akkermancia muciniphila* ($p = 0.04$) y *Roseburia* ($p = 0.02$) respecto a los valores basales. En comparación con el grupo del arroz, la intervención con avena aumentó la abundancia relativa de diversos géneros, entre ellos *Dialister* ($p = 2,94 \times 10^{-3}$), *Escherichia* ($p = 4,55 \times 10^{-3}$), *Butyrivibrio* ($p = 0,016$), *Paraprevotella* ($p = 0,017$) y *Streptococcus* ($p = 0,019$). A nivel de especie, se observaron incrementos en múltiples bacterias, incluyendo *Prevotella buccae* ($p = 1,53 \times 10^{-5}$), *Ruminococcus callidus* ($p = 1,41 \times 10^{-3}$), *Sutterella wadsworthensis* ($p = 1,88 \times 10^{-3}$), *Dialister succinatiphilus* ($p = 1,95 \times 10^{-3}$), *Roseburia hominis* ($p = 3,39 \times 10^{-3}$), *Escherichia coli* ($p = 0,014$), *Butyrivibrio crossotus* ($p = 0,016$), *Bacteroides sp-1-1-30* ($p = 0,016$), *Bifidobacterium pseudocatenulatum* ($p = 0,023$) y *Clostridium symbiosum* ($p = 0,039$). Por el contrario, varias bacterias mostraron una disminución en su abundancia tras la intervención con avena, como miembros no clasificados de la familia Sutterellaceae no clasificadas ($p = 4,91 \times 10^{-5}$), *Megamonas hypermegale* ($p = 4,39 \times 10^{-4}$), *Clostridium nexile* ($p = 2,23 \times 10^{-3}$), *Roseburia inulinivorans* ($p = 3 \times 10^{-3}$), *Bacteroides coprophilus* ($p = 6,57 \times 10^{-3}$), *Bacteroides caccae* ($p = 7,99 \times 10^{-3}$) y *Ruminococcus torques* ($p = 0,021$).

Por último, otro estudio reciente llevado a cabo en pacientes con dislipemia por Tan et al. (53) comparó los efectos de una bebida típica de la medicina tradicional china a base de piel de mandarina seca (*Chenpi Jiaosu*) frente a un control que contenía una concentración del 5 % esta bebida. Tras las 8 semanas de intervención, se observó un aumento estadísticamente significativo de la riqueza bacteriana en el grupo de *Chenpi Jiaosu*, según los índices ACE y Chao1, pero no según los índices de Shannon y Simpson. El análisis LEfSe identificó varios taxones bacterianos diferencialmente abundantes entre los grupos tras el consumo de *Chenpi Jiaosu*. Entre ellos, *Eubacterium ruminantium* fue el grupo más discriminante, al presentar el mayor valor LDA, lo que sugiere un papel relevante en la diferenciación entre el grupo *Chenpi Jiaosu* y el control.

4.4. Cambios en el perfil lipídico

Todos los cambios reportados en los estudios referentes al perfil lipídico se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de cambios en el perfil lipídico. Fuente: elaboración propia.

Estudio	Intervención	CT	c-LDL	c-HDL	TG	Otros
Haas et al. (49)	Vino tinto	↑ ²	↑ ²	↑ ²	—	↑ ² no-HDL
Puupponen-Pimiä et al. (54)	Frutos rojos	↔ ²	↔ ²	↔ ²	—	—
Klumpen et al. (50)	Avena (corto plazo)	↓ ²	↓ ²	—	—	—
	Avena (6 semanas)	↔ ²	↔ ²	↓ ²	—	—
Roager et al. (48)	Cereales integrales	↔ ²	↔ ²	↔ ²	↔ ²	—
Morissette et al. (56)	Sirope de arce	↔ ²	↔ ²	↔ ²	↔ ²	↔ ² CT/c-HDL
Zhang et al. (46)	Frambuesas	↓ ¹	↓ ¹	—	—	↓ ¹ Ratio c-LDL/c-HDL
Martin-Peláez et al. (52)	AOV (todos)	↔ ¹	↔ ¹	↔ ¹	↔ ¹	—
	AOV + CF de tomillo	—	—	—	—	↓ LDL oxidado ¹
Xu et al. (57)	Avena	↓ ^{1,2}	↓ ¹	↔ ¹	↔ ¹	↓ ^{1,2} no-HDL
	Arroz	↓ ¹	↔ ¹	↔ ¹	↔ ¹	↓ ¹ no-HDL
Tan et al. (53)	<i>Chenpi Jiaosu</i>	—	—	—	↓ ¹	—

↑ aumento; ↓ disminución; ↔ sin cambios

¹ vs valores basales/iniciales

² vs grupo control

AOV: aceite de oliva virgen; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CF: compuestos fenólicos; CT: colesterol total; LDL: lipoproteínas de baja densidad; no-HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad

4.4.1. Enfermedad coronaria

Haas et al. (49) detectaron un incremento significativo en los valores de CT ($3,41 \pm 14,25$ mg/dL, $p=0,013$), c-LDL ($5,27 \pm 19,03$ mg/dL, $p=0,027$) y c-HDL ($6,22 \pm 13,39$ mg/dL, $p=0,002$), así como un aumento con tendencia a la significancia en colesterol no-HDL ($2,99 \pm 17,74$ mg/dL, $p=0,050$) tras el consumo de vino tinto en comparación con el periodo de abstinencia en varones con enfermedad coronaria.

4.4.2. Síndrome metabólico

Puupponen-Pimiä et al. (54) no identificaron cambios significativos en el perfil lipídico (CT, c-LDL, c-HDL) entre los grupos (frutos rojos vs su restricción).

Klumpen et al. (50) obtuvieron resultados diferentes sobre el perfil lipídico entre la intervención aguda con una alta ingesta de avena y la intervención prolongada con cantidades moderadas. Por un lado, el análisis discriminante mediante mínimos cuadrados parciales dispersos (sPLS-DA, por sus siglas en inglés) reveló una diferencia significativa entre el grupo de la avena y el grupo de control tras el periodo de intervención de dos días (área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) = 0,88; $p = 1,99 \times 10^{-4}$; tasa de error equilibrada (BER, por sus siglas en inglés) = 0,154), lo que representa una modulación del metabolismo inducida por la dieta, siendo el CT, el c-LDL y la PA diastólica las características distintivas más importantes. Concretamente, se detectó una reducción significativa de CT (β : -15,61 (IC 95 %: -24,17, -7,80); $p = 0,02$) y c-LDL (-16,26 (-23,60, -10,32); $p = 0,011$) en el grupo que consumió grandes cantidades de avena (300 g/día) durante 2 días en comparación con el grupo control. A pesar de volver a su dieta occidental habitual después de ese periodo, este efecto hipolipemiante se mantuvo durante las 6 semanas de seguimiento posteriores a la intervención. Por otro lado, el análisis sPLS-DA entre los grupos del ensayo de intervención prolongada (6 semanas) no mostró diferencias significativas (AUC = 0,58; $p = 0,399$; BER = 0,412). De hecho, no se observaron diferencias relevantes en el perfil lipídico, salvo una reducción significativa de c-HDL en el grupo que consumió cantidades moderadas (80 g/día) de avena (-4,01 (-6,10, -1,75); $p = 0,044$).

4.4.3. Población con factores de riesgo de ECV

Ni la intervención con CI evaluada por Roager et al. (48) ni la suplementación con sirope de arce estudiada por Morissette et al. (56) produjeron cambios significativos en el perfil lipídico de los participantes.

En cambio, Zhang et al. (46) observaron una reducción significativa del CT (de $4,79 \pm 0,168$ a $4,65 \pm 0,207$ mmol/L; $p = 0,0344$), c-LDL (de $2,93 \pm 0,162$ a $2,77 \pm 0,197$ mmol/L; $p = 0,0080$) y de la relación colesterol c-LDL/c-HDL (de $2,31 \pm 0,181$ a $2,17 \pm 0,198$; $p = 0,0415$) respecto a los valores basales tras la intervención con frambuesas en participantes con PreDM-R1.

4.4.4. Dislipemias

En pacientes con hipercolesterolemia, Martin-Pelaez et al. (52) evidenciaron que únicamente la intervención con AOV enriquecido con polifenoles de tomillo produjo un descenso significativo de los niveles de LDL oxidado en comparación con los valores iniciales ($p = 0,049$). Sin embargo, ninguna de las intervenciones dietéticas con AOV modificó significativamente las concentraciones séricas de CT, TG, c-HDL y c-LDL.

Por su parte, Xu et al. (50) observaron en pacientes con dislipemia una reducción significativa del CT en el grupo control (arroz) del -3 % al día 30 ($p = 0,002$) y del -3,9 % al día 45 ($p = 0,001$), así como del colesterol no-HDL (-3,2 % y -4,7 %, respectivamente; $p \leq 0,006$) respecto a los valores basales. No se observaron cambios significativos en los niveles de TG, c-LDL ni c-HDL.

En el grupo de intervención con avena, el CT se redujo un -5,7 % al día 30 y un -8,7 % al día 45 ($p < 0,001$), el c-LDL un -7,6 % y un -9,1 % ($p < 0,001$), y el colesterol no-HDL un -6,2 % y un -9,4 % ($p < 0,001$) respecto a los valores iniciales. No se observaron cambios significativos en los valores de TG ni c-HDL. La comparación entre intervenciones mostró una mayor reducción de CT ($p=0,011$) y de colesterol no-HDL ($p=0,049$) tras el consumo de avena.

Finalmente, también en pacientes con dislipemia, Tan et al. (53) identificaron un descenso significativo ($p \leq 0.05$) en los niveles de TG en el grupo de intervención (*Chenpi Jiaosu*) respecto a los valores basales, con un descenso medio de 0,43 mmol/L (38,05 mg/dL). Por el contrario, en el grupo placebo no se observaron cambios significativos en los lípidos plasmáticos.

4.5. Relación entre microbiota y perfil lipídico

De los estudios incluidos, solo cuatro de ellos (46,49,51,57) evaluaron de forma específica la relación entre los cambios en la microbiota intestinal y el perfil lipídico.

En adultos con SM sometidos a distintas intervenciones isocalóricas enriquecidas en AGCLn3 y/o polifenoles, Vetrani et al. (51) describieron una correlación entre los cambios en el género *Atopobium* y los TG plasmáticos posprandiales ($r = 0,266$; $p = 0,026$), las partículas grandes de VLDL ($r = 0,313$; $p = 0,009$), así como con el colesterol presente en estas partículas ($r = 0,319$; $p = 0,008$).

Por su parte, Xu et al. (57) determinaron en el grupo de intervención con avena en pacientes con dislipemia una correlación negativa entre *Bifidobacterium* y c-LDL ($r = -0,31$; $p = 0,01$), así como una correlación positiva entre *Lactobacillus* y c-LDL ($r = 0,29$; $p = 0,03$). Asimismo, *F. prausnitzii* se correlacionó negativamente con el CT ($r = -0,29$; $p = 0,02$) y c-LDL ($r = -0,27$; $p = 0,03$) en este grupo. Por otro lado, se observaron correlaciones negativas entre *Roseburia* y el c-HDL ($r = -0,31$; $p = 0,01$) y entre *Bifidobacterium* y el colesterol no-HDL ($r = -0,28$), si bien en este último caso no se reportó el valor de p . En el grupo control (arroz), se observó una correlación negativa entre el c-HDL y *Akkermansia muciniphila* ($r = -0,40$) y una correlación positiva entre el CT y Bacteroidaceae ($r = 0,31$), aunque no se especificaron los valores de significación estadística.

De manera similar, Haas et al. (49), tras evaluar el impacto del consumo moderado de vino tinto en varones con enfermedad coronaria, también describieron una asociación negativa entre *Roseburia* y c-HDL tanto en el grupo de intervención como en el de abstinencia. Además, se observó una correlación negativa entre los niveles de TG y *Oscillospira*, así como una correlación negativa entre varias especies de Bacteroides y el CT y el c-LDL. Sin embargo, no se proporcionaron datos cuantitativos de estos hallazgos.

Finalmente, en el estudio de Zhang et al. (46) la abundancia de *Bifidobacterium angulatum* se correlacionó positivamente con el c-HDL ($r = 0,30$; $p = 0,0189$) en el análisis conjunto de los grupos con PreDM-RI y personas sanas. *Bifidobacterium catenulatum* se correlacionó positivamente con el c-HDL ($r = 0,34$; $p = 0,0060$) y negativamente con los

indicadores de riesgo aterogénico ($r < -0,25$; $p < 0,05$), incluyendo la relación TC/c-HDL, la relación c-LDL/c-HDL y el índice aterogénico (calculado como relación no-HDL/HDL). De forma similar, *Roseburia faecis* se asoció negativamente con estos indicadores ($-0,29 < r < -0,26$; $p < 0,05$), aunque en este caso no se observó una correlación positiva significativa con c-HDL, sino únicamente una tendencia ($p = 0,05-0,10$). Por otro lado, los autores informaron de una correlación negativa entre *Eubacterium eligens* varios parámetros: CT ($r = 0,28$; $p = 0,0259$), c-LDL ($r = 0,37$; $p = 0,0034$) y la relación c-LDL/c-HDL ($r = 0,27$; $p = 0,0341$), aunque el signo de los coeficientes no coincide con la dirección de la asociación descrita.

4.6. Cambios en marcadores inflamatorios

De los estudios incluidos, únicamente dos (48,49) evaluaron cambios en marcadores inflamatorios, principalmente PCR, IL-6 y TNF α .

Roager et al. (48) estudiaron los efectos de una dieta rica en CI frente a una pobre en CI y rica en CR sobre los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α . Observaron una disminución de la PCR tras la intervención con CI (de $6,3 \pm 14$ a $4,2 \pm 6,8$ mg/L), mientras que en el grupo con CR esta aumentó (de $3,1 \pm 2,6$ a $5,0 \pm 5,8$ mg/L; $p = 0,003$). La IL-6 cambió de forma similar, disminuyendo en el grupo de CI (de $1,6 \pm 1,2$ a $1,4 \pm 1,1$ pg/mL) y aumentando en el de CR (de $1,2 \pm 0,7$ a 2 ± 2 pg/mL; $p = 0,009$). Además, los cambios en los niveles de IL-6 se asociaron con el consumo de CI ($p = 0,033$), especialmente con el consumo de centeno. Por el contrario, los niveles TNF- α no mostraron cambios significativos entre los grupos.

Haas et al. (49), que investigaron los efectos de un consumo moderado de vino frente a la abstinencia, no observaron cambios significativos en los niveles de PCR ni IL-6 entre los grupos.

4.7. Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los ensayos paralelos se presenta en el Anexo I, mientras que la correspondiente a los ensayos cruzados se muestra en el Anexo II.

En general, la valoración global del riesgo de sesgo de los estudios se consideró alta en la mayoría de los casos. En cuanto a los ensayos paralelos, todos fueron clasificados con alto riesgo de sesgo, excepto uno (46), que presentó algunas preocupaciones sobre su riesgo de sesgo. Respecto a los ensayos cruzados, tres se consideraron con alto riesgo de sesgo (48,49,55), mientras que dos (52,56) presentaron algunas preocupaciones. En consecuencia, los resultados de este estudio deben considerarse con precaución.

5. Discusión

Los estudios incluidos mostraron resultados heterogéneos respecto a los efectos de los polifenoles sobre la microbiota intestinal y los biomarcadores de salud CV. Aunque varias intervenciones se asociaron con cambios en la composición de la microbiota, el perfil lipídico y

los marcadores de inflamación, la evidencia disponible no permite establecer una relación clara entre la ingesta de polifenoles y la modulación de la microbiota.

Uno de los resultados más repetidos entre los estudios fue la ausencia de cambios significativos en la diversidad de la microbiota intestinal, tanto α como β , tras intervenciones ricas en polifenoles. Solamente un estudio (55) observó cambios en la diversidad α , aunque estos variaron según la métrica usada, mientras que otro ensayo (49) detectó una diferencia clara de diversidad entre grupos en la diversidad β . A pesar de ello, la mayoría de los estudios sí identificaron cambios en la abundancia relativa de algunas especies. Sin embargo, estos cambios no parecieron ser lo suficientemente marcados como para provocar cambios estadísticamente significativos en los índices de diversidad. Uno de los motivos de esto podría ser la breve duración de las intervenciones. Por lo tanto, estos resultados sugieren que las intervenciones dietéticas ricas en polifenoles podrían modular la composición de la microbiota intestinal a nivel específico, sin generar cambios estructurales amplios detectables mediante métricas de diversidad, al menos a corto plazo.

Entre los taxones que mostraron cambios más consistentes destacó el aumento de las bacterias productoras de butirato (*F. prausnitzii*, *E. rectale*, *Roseburia*, *Clostridium*, entre otras), que sintetizan AGCC que se asocian a una mejor salud cardiovascular y metabólica (58). Asimismo, se observó una reducción de bacterias relacionadas con estados inflamatorios o perfiles metabólicos desfavorables (*E. ramosum*, *R. gnavus*, *Klebsiella*, *B. pectinophilus* y *B. caccae*) (59,60).

No obstante, cada intervención produjo un cambio único en la composición de la microbiota. En este sentido, hay que subrayar que, siendo el denominador común los polifenoles, otros muchos factores como la matriz alimentaria, el estado previo de la microbiota, la variabilidad individual, etc. podrían ser decisivos en la modulación final de las comunidades bacterianas en este tipo de intervenciones (18).

Algunos estudios también sugirieron posibles asociaciones entre determinadas especies bacterianas y marcadores cardiometabólicos. En el ensayo de Roager et al. (48) se observó una reducción de los niveles de PCR e IL-6 tras la intervención con CI, así como una asociación negativa entre *E. ramosum* y la ingesta de CI además de una asociación positiva entre esta bacteria e IL-6. Dado que la relación entre *E. ramosum* y la inflamación se ha documentado anteriormente (60) y en otro ensayo clínico donde los participantes consumieron distintos tipos de CI también se observó una disminución de IL-6 (61), los resultados sugieren que los CI están relacionados con un menor estado inflamatorio y abundancia de *E. ramosum* y, que a su vez, esta bacteria está relacionada con mayor inflamación sistémica de bajo grado.

En este mismo ensayo (48) se observó un aumento de *Prevotella*, al igual que en el estudio de Haas et al. (49) tras la intervención con vino tinto. En el caso de la intervención de Roager con CI (48), este hallazgo podría explicarse por el contenido de carbohidratos de la intervención, ya que el enterotipo dominado por *Prevotella* es más común en dietas con alto

contenido en hidratos de carbono (62). La dieta mediterránea, rica en fibra y polifenoles, también se ha asociado con una mayor abundancia de *Prevotella* (63), aunque la evidencia disponible no es suficiente aún para señalar una relación directa entre el consumo de polifenoles y la abundancia de este género.

De forma similar, algunas intervenciones también se asociaron con una reducción de bacterias potencialmente perjudiciales. En el ensayo de Morissette et al. (56), se observó una reducción en la abundancia de *Klebsiella* tras el consumo de sirope de arce. *Klebsiella* es un género de bacterias gramnegativas que forman parte de la microbiota humana y que, en determinadas condiciones, pueden actuar como patógenos oportunistas, causando infecciones como neumonía, infecciones urinarias o sepsis (64). En este sentido, un estudio *in vitro* mostró que un extracto de polifenoles del sirope de arce aumentó la sensibilidad a antibióticos y redujo la formación de biopelículas en bacterias gramnegativas (65), lo que podría contribuir a explicar la reducción observada en este género tras la intervención.

Sin embargo, no todos los estudios mostraron resultados consistentes para los mismos grupos bacterianos. Dos estudios que analizaron los cambios en la abundancia de *Clostridium leptum* y *E. rectale* fueron los de Puupponen-Pimiä et al. (54) y Vetrani et al. (51). Mientras que Vetrani et al. registraron un aumento de *Clostridium leptum* y una disminución de *E. rectale*, Puupponen-Pimiä et al. no determinaron cambios significativos en esos mismos grupos. Esta discrepancia podría explicarse, al menos en parte, por las diferencias entre las intervenciones dietéticas evaluadas (dieta rica en polifenoles vs frutos rojos). Además de esto, cabe destacar que los estudios utilizaron técnicas de caracterización de la microbiota diferentes (ARNr 16S vs DGGE).

También se observaron respuestas heterogéneas en varias especies del género *Ruminococcus* tras las intervenciones ricas en polifenoles, concretamente *R. 139* (48), *R. torques* (50,57), *R. 2* (55), *R. gnavus* (46) y *R. callidus* (57). Estos resultados se podrían explicar por la alta heterogeneidad funcional de este género, pudiendo tener diferentes efectos en la salud dependiendo de la especie. De hecho, *R. 2* se asocia a menor riesgo de hígado graso no alcohólico (66), mientras que *R. callidus* parece ser más abundante en personas con SM (67), *R. torques* se ha relacionado con enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y esclerosis múltiple (68) y, recientemente, se identificó que *R. gnavus* estaba asociada a eventos cardiovasculares adversos graves en la cohorte neerlandesa HELIUS (59).

Al examinar los resultados de intervenciones con el mismo alimento, en el caso de los ensayos realizados con avena (50,57) observaron una disminución de *R. torques*. Aunque sacar conclusiones sólidas es arriesgado, esta coincidencia podría deberse a algo más que mera casualidad, puesto que los ensayos fueron similares en ciertos aspectos (dosis, caracterización de microbiota, duración de la intervención) lo que hace que los resultados sean, hasta cierto punto, comparables. Por lo tanto, parece que el consumo continuado de avena estaría relacionado con una disminución de *R. torques*, especie que, como se ha mencionado anteriormente, está relacionada con múltiples enfermedades.

En las intervenciones con frutos rojos, en cambio, Zhang et al. (46) describieron cambios en especies bacterianas concretas, mientras que Puupponen-Pimiä et al. (54) no detectaron modificaciones claras en la microbiota. Los motivos de esta discrepancia podrían ser múltiples, desde las diferencias en el estado de salud de los participantes (factores de riesgo vs SM), el tiempo de intervención (4 vs 8 semanas), la caracterización de la microbiota (metagenómica vs DGGE), el tipo de comparador utilizado (valores basales vs grupo control) o las cantidades de alimento y contenido de polifenoles.

En cuanto a los cambios en el perfil lipídico, no se observó un efecto uniforme de las intervenciones ricas en polifenoles. En general, no se detectaron cambios significativos o se determinó una disminución de los parámetros medidos, excepto en el estudio de Haas et al. (49), en el que se observaron incrementos en todos ellos. De este modo, de forma orientativa, se podrían clasificar las intervenciones ricas en polifenoles como neutras (CI, sirope de arce, mezcla de frutos rojos, AOV normal y enriquecido), beneficiosas (avena, frambuesas, *Chenpi Jiaosu*, AOV con polifenoles de tomillo) y potencialmente perjudiciales (vino, avena).

Resulta especialmente llamativo el caso de la avena, ya que ambos estudios que evaluaron este alimento (50,57) observaron mejorías en el perfil lipídico, aunque con resultados de distinta magnitud. En el estudio de Xu et al. (57) se detectaron reducciones significativas en los niveles de CT, c-LDL y colesterol no-HDL los primeros 30 días de intervención con 80 g avena/día y estas fueron más pronunciadas al día 45, mientras que en el estudio de Klümpen et al. (50) los autores apreciaron una respuesta metabólica más marcada tras la intervención aguda (300 g/día, 2 días) que tras la intervención prolongada (80 g/día, 6 semanas). De hecho, durante esta última no se observaron diferencias relevantes en la mayoría de los marcadores lipídicos, salvo una disminución de c-HDL, que además no supondría un beneficio metabólico en la población con SM, al contrario que Xu et al. (57) que no observaron cambios significativos en los niveles de c-HDL. Por otro lado, una revisión sistemática con metaanálisis de 2024 (69) concluyó que la avena reduce de forma significativa los niveles de CT y c-LDL, sin efectos relevantes sobre el c-HDL, por lo que el efecto global de este alimento sobre el perfil lipídico parece positivo y sería recomendable para la población con dislipidemia o SM.

De forma similar, en los ensayos que utilizaron frutos rojos también se obtuvieron resultados heterogéneos sobre el perfil lipídico. Por un lado, Puupponen-Pimiä et al. (54) no evidenciaron cambios significativos tras una intervención de 8 semanas con 300 g de frutos rojos (~ 863,8 mg polifenoles) en personas con síntomas de SM. Por otro lado, Zhang et al. (46) observaron beneficios metabólicos tras la ingesta de frambuesas (50 g congeladas + 8 g liofilizadas; ~ 129,7 mg polifenoles) por 4 semanas en personas con PreDM-RI. Al parecer, la intervención de Zhang et al.(46) fue más eficaz que la de Puupponen-Pimiä et al. (54) pese a su menor duración y cantidad de polifenoles, posiblemente por las diferencias en el tipo de fruto rojo consumido. En conjunto, estos resultados coinciden con una revisión sistemática de ECAs sobre los efectos de los frutos rojos en personas con SM (70), en la se observaron diferencias según el tipo de baya consumida, un aspecto que se también se ha evidenciado en el presente trabajo.

Por lo que se refiere al AOV, se observó un descenso significativo de los niveles de LDL oxidado tras el consumo de AOV enriquecido con polifenoles de tomillo en comparación con los valores iniciales, pero no hubo cambios significativos en los marcadores lipídicos tras las demás intervenciones (52). Una explicación para esto podría ser el efecto sinérgico de los polifenoles del AOV junto con los del tomillo. Por un lado, se ha establecido una relación de causa-efecto entre el consumo de polifenoles del aceite de oliva y la protección ante la oxidación de las partículas de LDL, lo que llevó a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria a aprobarlo como declaración de salud en 2011 (71). Por otro lado, los autores del estudio (52) señalaron que el incremento en *Bifidobacterium* podría en parte estar relacionado con el descenso de LDL oxidado, ya que solo se observó un aumento de este género tras la intervención con aceite de oliva enriquecido con polifenoles de tomillo. Aunque no hay ensayos clínicos que corroboren esta afirmación, se ha propuesto que este género podría participar en la reducción de LDL oxidado modulando la inflamación y el estrés oxidativo a partir de los resultados de varios estudios *in vitro* y en animales (72).

En relación con el vino tinto, en el trabajo de Haas et al. (49) se observó un aumento significativo en los niveles de CT, c-LDL, c-HDL y una tendencia no significativa al aumento en colesterol no-HDL en varones con enfermedad coronaria. Hasta la fecha, se han realizado multitud de estudios respecto a los efectos del consumo de vino en la salud, atribuyéndosele potenciales propiedades cardioprotectoras, aunque no sin causar controversia. En este contexto, se ha propuesto que tanto el etanol como los polifenoles presentes en el vino podrían estar implicados en contribuir a dichos efectos (73). Varias investigaciones concuerdan en que el consumo moderado de vino tinto puede reducir los niveles de c-LDL e incrementar los de c-HDL y TG (74). Sin embargo, una reciente revisión sistemática con metaanálisis concluyó que el consumo de vino puede producir únicamente una reducción modesta del c-LDL, sin efectos significativos sobre los niveles de c-HDL, CT ni TG (74). En conjunto, los resultados obtenidos en esta revisión son parcialmente inconsistentes con la evidencia más robusta y reciente, lo que remarca la idea de que el supuesto efecto cardioprotector del vino tinto no es consistente ni generalizable.

Respecto a los efectos de la intervención con *Chenpi Jiaosu* (53), el único ensayo incluido en esta revisión que evaluó esta bebida mostró un descenso significativo en los niveles de TG respecto a los valores basales, sin observarse cambios en el grupo placebo. Además, fue la única de las intervenciones incluidas que produjo una reducción significativa de este parámetro lipídico. No obstante, no se han encontrado más estudios de intervención con esta bebida, por lo que no es posible comparar los resultados ni sacar conclusiones contundentes.

En conjunto, la heterogeneidad observada entre las intervenciones sugiere que los efectos de los polifenoles sobre los biomarcadores podrían estar influenciados, al menos en parte, por la matriz alimentaria. Así, se observaron cambios específicos dependiendo del alimento consumido, incluyendo aumentos de colesterol tras el consumo de vino tinto, reducciones del colesterol tras la ingesta de avena y frambuesas, disminuciones de triglicéridos

tras la toma de *Chenpi Jiaosu* y reducciones de LDL oxidado tras el consumo de AOV enriquecido con polifenoles de tomillo.

Más allá de los efectos observados sobre el perfil lipídico, algunos estudios también analizaron la posible relación entre las modificaciones en la microbiota intestinal y los cambios en los biomarcadores CV. Aunque fueron pocos los trabajos que abordaron esta cuestión, se han podido identificar algunos grupos bacterianos asociados a perfiles lipídicos más favorables o desfavorables. Por un lado, las especies *B. angulatum*, *B. catenulatum*, *Eubacterium eligens* y *Roseburia faecis* parecen estar relacionadas con un perfil lipídico más favorable y menor riesgo CV. Por otro lado, *Lactobacillus*, Bacteroidaceae, *Atopobium*, *Roseburia* y *Akkermansia muciniphila* mostraron relación con un perfil lipídico menos favorable.

Curiosamente, el género *Roseburia* se relacionó negativamente con el c-HDL de forma consistente (49,57), pero en un estudio (46) se observó la tendencia contraria, aunque no de forma estadísticamente significativa. Esta discordancia podría deberse a diferencias a nivel de especie dentro del género.

Una cuestión que cabe destacar es una posible inconsistencia en los resultados relativos a *E. eligens*, ya que se describen correlaciones negativas con el CT, el c-LDL y la relación LDL/HDL, pero los coeficientes de correlación reportados presentan valores positivos. Se intentó contactar con los autores para aclarar la cuestión, pero no se obtuvo respuesta.

Por otro lado, la evaluación del riesgo de sesgo refleja importantes limitaciones metodológicas que reducen la confianza en los resultados de los ensayos incluidos, puesto que se valoraron predominantemente con alto riesgo de sesgo. La decisión de valorar el efecto de la adherencia, más exigente que el efecto de la asignación, permitió identificar con mayor precisión estas deficiencias, pero también evidenció que muchos estudios no estaban diseñados para estimar adecuadamente dicho efecto.

Desde el punto de vista de la práctica clínica del D-N, los resultados obtenidos permiten identificar posibles beneficios y limitaciones del uso de alimentos ricos en polifenoles. Aunque la evidencia disponible fue limitada, la avena, especialmente en grandes cantidades y en intervenciones de corta duración, mostró efectos más consistentes que las demás intervenciones para reducir los niveles de colesterol plasmático, siendo estos, además, clínicamente relevantes.

Por el contrario, el vino se asoció con un empeoramiento de todos los parámetros del perfil lipídico, lo que no apoyaría su recomendación como estrategia cardioprotectora, incluso en cantidades moderadas. Por otro lado, el uso de tomillo como especia junto con AOV podría ser una estrategia útil para reducir los niveles de c-LDL oxidado.

En el caso de los frutos rojos, los efectos observados sobre el perfil lipídico fueron más modestos y heterogéneos, pero no se identificaron efectos perjudiciales, por lo que su consumo podría seguir considerándose adecuado dentro de un patrón dietético saludable.

Al mismo tiempo, cabe mencionar que no es adecuado generalizar los beneficios de un alimento en un estudio aislado, ya que, como se ha evidenciado en el presente trabajo con el caso del vino o de la avena, estos no siempre son consistentes en el resto de la literatura. Por ende, no hay evidencia suficiente para determinar si una dieta alta en polifenoles tiene efectos clínicos relevantes sobre biomarcadores CV y ni datos suficientes para generar recomendaciones específicas, debida a la alta heterogeneidad entre estudios, conclusión a la que también llegaron Del Bo' et al. en su revisión sistemática sobre el consumo de polifenoles y los efectos sobre la salud (75). Sin embargo, estos autores sí mencionaron que algunos estudios sugerían que ingestas elevadas de flavonoides totales (> 500 mg/día, de forma orientativa) se asociaron inversamente con eventos cardiovasculares y mortalidad (75), por lo que futuras investigaciones podrían esclarecer una dosis óptima de polifenoles para la prevención de la ECV.

En adición a esto, se deben tener en cuenta el conjunto de la dieta y el estilo de vida en los posibles efectos de los polifenoles. Para ilustrar, los efectos de la dieta mediterránea sobre el SM no dependen de los alimentos concretos y sus polifenoles de forma aislada, sino del patrón dietético, que favorece interacciones entre múltiples componentes con efectos sobre el metabolismo (76). Por ejemplo, el consumo de ciertos polifenoles podría reducir la inflamación, al igual que los ácidos grasos omega-3, y en sinergia ambos podrían mejorar el estado inflamatorio de forma más efectiva que de forma aislada. Por el contrario, un estilo de vida proinflamatorio (sedentarismo, mal descanso, consumo de ultraprocesados, etc.) tendría el efecto contrario, disminuyendo el beneficio neto.

En cuanto a la interpretación de los resultados de los estudios incluidos en este trabajo, deben tenerse en cuenta diversas limitaciones. Para empezar, los tamaños muestrales fueron generalmente pequeños y en varios ensayos hubo una mayor proporción de hombres, lo que limita la extrapolación de resultados a toda la población con riesgo CV o ECV establecida.

Respecto a la metodología de los ensayos, se recogieron estudios con intervenciones muy heterogéneas, tanto en el tipo de alimento como en los tiempos de intervención, lo que dificultó la comparación directa de los desenlaces. De hecho, solo 6 estudios detallaron la cantidad y tipo de polifenoles presentes en los alimentos consumidos, lo que limita la comparabilidad entre intervenciones y la interpretación de posibles relaciones dosis-respuesta en los efectos sobre la microbiota y los marcadores de riesgo CV.

Además, una limitación común a la hora de interpretar este tipo de estudios de microbiota es la imposibilidad de trasladar determinados resultados gráficos (por ejemplo, *heatmaps*) a texto y que la interpretación dependa en gran medida de los resultados destacados por los propios autores, lo que puede distorsionar la realidad de estos.

Asimismo, se deben considerar los riesgos de sesgo en los desenlaces, los motivos de estos y la posibilidad de una distorsión en la magnitud o dirección de los efectos observados. El hecho de que la valoración de los estudios incluidos fuera generalmente negativa se debe en gran medida a que se evaluó el efecto de la adherencia a la intervención ("efecto por protocolo"),

que tiene un enfoque más estricto que la evaluación del efecto de la asignación. Esta decisión se tomó porque el interés de aplicar RoB 2 era determinar si los efectos observados fueron a causa de las intervenciones realizadas, además de valorar si en estos existía riesgo de sesgo considerable.

En este sentido, en la mayoría de los ensayos hubo participantes que no se adhirieron correctamente a la intervención porque abandonaron el protocolo, dejando datos del desenlace sin registrar, lo que llevó a los investigadores a excluir los datos de estos participantes de los análisis (sin hacer modificaciones según la adherencia, lo que se considera inadecuado según la guía para aplicar RoB 2), generando así un posible sesgo. Otras deficiencias frecuentes en los estudios fueron que no se informara con claridad sobre el enmascaramiento o que no se especificara el uso de un plan de análisis predefinido.

Finalmente, los estudios incluidos no han permitido esclarecer si este tipo de intervenciones con polifenoles a corto y/o medio plazo tienen un efecto sobre eventos cardiovasculares graves.

El presente trabajo cuenta con varias fortalezas que refuerzan sus resultados, como lo son la utilización de una metodología sistemática reconocida internacionalmente, la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la inclusión de estudios recientes, que emplearon mayoritariamente técnicas de secuenciación del gen ARNr 16S y, en algunos casos, relacionaron los cambios de la microbiota con biomarcadores de riesgo cardiovascular. Además, hay que destacar el hecho de haber priorizado la inclusión de intervenciones dietéticas basadas en alimentos y bebidas en lugar de complementos alimenticios, teniendo así en cuenta toda la complejidad de las fuentes naturales de polifenoles (efecto matriz, biodisponibilidad, interacción con otros nutrientes, etc) y haciendo una aproximación más real a la práctica clínica real del D-N.

6. Conclusiones

En conclusión, las intervenciones dietéticas ricas en polifenoles a corto plazo pueden modular la microbiota intestinal mediante cambios en especies concretas, aunque sin producir modificaciones sólidas en la diversidad α o β .

Los cambios en los biomarcadores de riesgo CV fueron diversos. Se observaron aumentos del colesterol con vino tinto y reducciones con avena y frambuesas; disminución de TG con *Chenpi Jiaosu*; y menores niveles de LDL oxidado con AOV enriquecido con polifenoles de tomillo.

En conjunto, *B. angulatum*, *B. catenulatum*, *E. eligens* y *Roseburia faecis* se asociaron con un perfil lipídico más favorable, mientras que *Lactobacillus*, Bacteroidaceae, *Atopobium*, *Roseburia* y *Akkermansia muciniphila* se relacionaron con un perfil lipídico menos favorable. Además, *E. ramosum* pareció relacionarse con un mayor estado inflamatorio.

La evaluación la calidad metodológica de los estudios mediante RoB 2 encontró un alto riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios, lo que reduce la confianza en los resultados de los ensayos incluidos.

En cuanto a la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica, no se pueden establecer recomendaciones específicas orientadas a modular la microbiota o reducir el riesgo CV mediante la ingesta de polifenoles.

Por último, investigaciones futuras deberían comparar alimentos naturales con alimentos funcionales ricos en polifenoles, realizar intervenciones a largo plazo y estudiar los efectos de dietas y alimentos ricos en polifenoles en eventos CV graves.

7. Anexos

Por protocolo	N.º de estudio	Experimental	Comparador	Desenlace	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Global
	1	Frutos rojos	No frutos rojos	Diversidad α	1	+	-	-	-	!	-
	2	Avena 300 g/day (OG)	Comida control (CG)	<i>Erysipelotrichaceae</i> UCG-003	1	+	-	-	-	!	-
	3	OG6w	CG6w	<i>Ruminococcus torques</i>	1	+	+	+	-	!	-
	4	Dietas ricas en polifenoles	Valores basales	Diversidad α	1	+	+	+	-	!	-
	5	Avena	Arroz	Diversidad α	1	+	-	+	+	!	-
	6	<i>Chenpi Jiaosu</i>	Placebo	Diversidad α	1	+	!	-	+	!	-
	7	Frambuesas (PreDM-RI)	Valores basales	Diversidad β	1	+	!	+	+	!	!

Anexo I. Valoración del riesgo de sesgo de los ensayos paralelos.

Paralelos	
N.º de estudio	Autores
1	Puupponen-Pimiä et al.
2	Klumpen et al.
3	Klumpen et al.
4	Vetrani et al.
5	Xu et al.
6	Tan et al.
7	Zhang et al.

+	Bajo riesgo
!	Algunas preocupaciones
-	Alto riesgo
D1	Proceso de aleatorización
D2	Desviaciones respecto a las intervenciones previstas
D3	Datos de resultados faltantes
D4	Medición del desenlace
D5	Selección del resultado comunicado

Por protocolo	N.º de estudio	Experimental	Comparador	Desenlace	Peso	D1	DS	D2	D3	D4	D5	Global
	1	AOV	AOV enriquecido con CF de AO	Recuentos bacterianos	1	+	+	+	+	+	!	!
	2	CI	CR	Diversidad α	1	+	+	-	-	+	!	-
	3	Vino Tinto	Abstención	Diversidad α	1	+	+	-	-	+	!	-
	4	MSD	LSD	Diversidad α	1	+	+	-	+	+	-	-
	5	Sirope de arce	Placebo	Diversidad α	1	+	!	+	+	+	!	!

Anexo II. Valoración del riesgo de sesgo de los ensayos cruzados

Cruzados	
N.º de estudio	Autores
1	Martín-Peláez et al.
2	Roager et al.
3	Haas et al.
4	Petersen et al.
5	Morissette et al.

+	Bajo riesgo
!	Algunas preocupaciones
-	Alto riesgo
D1	Proceso de aleatorización
DS	Sesgos derivados de los efectos de la periodicidad y de los efectos de arrastre
D2	Desviaciones respecto a las intervenciones previstas
D3	Datos de resultados faltantes
D4	Medición del desenlace
D5	Selección del resultado comunicado

8. Bibliografía

1. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
2. INE [Internet]. [citado 18 de enero de 2026]. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
3. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
4. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of cardiovascular diseases: new insights into molecular mechanisms of atherosclerosis, arterial hypertension, and coronary artery disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1938. doi:10.3390/biomedicines10081938
5. Ostos R. Ateroma. Centro Médico ABC [Internet]. 2025 [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://centromedicoabc.com/revista-digital/ateroma/>
6. Brie DM, Mornoş C, Adam O, Tîrziu A, Popescu R, Brie AD. Inflammatory mechanisms in acute coronary syndromes: from pathophysiology to therapeutic targets. *Cells*. 2025;15(1):72. doi:10.3390/cells15010072
7. Noonan J, Cardoso L, Bobik A, Peter K. Atherosclerotic plaque instability and rupture: recommended mouse models to empower clinically relevant discoveries, diagnostics, and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2025;45(10):1707-14. doi:10.1161/ATVBAHA.125.321011
8. Karakasis P, Stachteas P, Iliakis P, Sidiropoulos G, Grigoriou K, Patoulas D, et al. Inflammation and resolution in obesity-related cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2026;27(1):535. doi:10.3390/ijms27010535
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
10. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
11. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO [Informe técnico]. Ginebra: OMS; 2003. Informe técnico no.: 916.
12. López García E, Bretón Lesmes I, Díaz Perales A, Portillo Baquedano MP, Rivas Velasco AM, Fresán Salvo U, et al. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre recomendaciones dietéticas sostenibles y recomendaciones de actividad física para la población española. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 2022;(36):11-70.

13. Li J, Lee DH, Hu J, Tabung FK, Li Y, Bhupathiraju SN, et al. Dietary inflammatory potential and risk of cardiovascular disease among men and women in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(19):2181-93. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.535
14. Ni Y, Yao Q, Xu T, Li X. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12. doi:10.3389/fcvm.2025.1626523
15. Jiang R, Wang T, Han K, Peng P, Zhang G, Wang H, et al. Impact of anti-inflammatory diets on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2025;12. doi:10.3389/fnut.2025.1549831
16. Sharma BR, Jaiswal S, Ravindra PV. Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;152:113148. doi:10.1016/j.biopha.2022.113148
17. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36. doi:10.1042/BCJ20160510
18. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Le Roy CI. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients*. 2019;11(12):2862. doi:10.3390/nu11122862
19. 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. doi:10.1038/nature12820
20. Nayak G, Dimitriadis K, Pырpyris N, Manti M, Kamperidis N, Kamperidis V, et al. Gut microbiome and its role in valvular heart disease: not a “gutted” relationship. *Life (Basel)*. 2024;14(4):527. doi:10.3390/life14040527
21. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
22. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):461-72. doi:10.1007/s11154-019-09512-0
23. Martínez-Navarrete N, Del Mar Camacho Vidal M, José Martínez Lahuerta J. Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Actividad Dietética*. 2008;12(2):64-8. doi:10.1016/S1138-0322(08)75623-2
24. Zhao Y, Wu Y, Wang M. Bioactive substances of plant origin. En: Cheung PCK, Mehta BM, editores. *Handbook of Food Chemistry* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citado 18 de enero de 2026]. p. 967-1008. Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-36605-5_13 doi:10.1007/978-3-642-36605-5_13
25. Tiwari BK, Brunton NP, Brennan CS. *Handbook of plant food phytochemicals: sources, stability and extraction*. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK: Wiley-Blackwell; 2013. 518 p.
26. Rudrapal M, Rakshit G, Singh RP, Garse S, Khan J, Chakraborty S. Dietary polyphenols: review on chemistry/sources, bioavailability/metabolism, antioxidant effects, and their role in disease management. *Antioxidants*. 2024;13(4):429. doi:10.3390/antiox13040429
27. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1):215S-217S. doi:10.1093/ajcn/81.1.215S
28. Database on polyphenol content in foods - phenol-explorer [Internet]. [citado 5 de marzo de 2026]. Disponible en: <http://phenol-explorer.eu/>

29. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):270-8. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
30. da C. Pinaffi-Langley AC, Tarantini S, Hord NG, Yabluchanskiy A. Polyphenol-derived microbiota metabolites and cardiovascular health: a concise review of human studies. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(12):1552. doi:10.3390/antiox13121552
31. Vázquez-Jiménez C, Rodríguez-Pérez MD, Ortega-Hombrados L, Sánchez-Tévar AM, de la Cruz-Cortés JP, Gonzalez-Correa JA. Bioactive phenolic compounds in extra virgin olive oil: implications for cardiovascular health. *Food Sci Nutr*. 2026;14(2):e71441. doi:10.1002/fsn3.71441
32. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):740-51. doi:10.3945/ajcn.111.023457
33. Wu G, Sun X, Cheng H, Xu S, Li D, Xie Z, et al. Large yellow tea extract ameliorates metabolic syndrome by suppressing lipogenesis through SIRT6/SREBP1 pathway and modulating microbiota in leptin receptor knockout rats. *Foods*. 2022;11(11). doi:10.3390/foods11111638
34. Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Vitelli-Storelli F, Doménech M, Salas-Salvadó J, Martín-Sánchez V, et al. Dietary polyphenol intake is associated with HDL-cholesterol and a better profile of other components of the metabolic syndrome: a PREDIMED-plus sub-study. *Nutrients*. 2020;12(3):689. doi:10.3390/nu12030689
35. Feldman F, Koudoufio M, Desjardins Y, Spahis S, Delvin E, Levy E. Efficacy of polyphenols in the management of dyslipidemia: a focus on clinical studies. *Nutrients*. 2021;13(2):672. doi:10.3390/nu13020672
36. González-Gómez Á, Cantone M, García-Muñoz AM, Victoria-Montesinos D, Lucas-Abellán C, Serrano-Martínez A, et al. Effect of polyphenol-rich interventions on gut microbiota and inflammatory or oxidative stress markers in adults who are overweight or obese: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2025;17(15):2468. doi:10.3390/nu17152468
37. Yu J, Wu Y, Zhu Z, Lu H. The impact of dietary patterns on gut microbiota for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr J*. 2025;24(1):17. doi:10.1186/s12937-024-01060-x
38. Sánchez NO, Bascuñana JJA. Rol del dietista – nutricionista en el ámbito de la atención primaria. *RENC*. 2024;30(4).
39. Naciones Unidas. sdgs.un.org [Internet]. [citado 21 de mayo de 2026]. Objetivo 3 | Department of Economic and Social Affairs. Disponible en: <https://sdgs.un.org/es/goals/goal3>
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
41. OMS. Global report on hypertension: the race against a silent killer [Internet]. 2023 [citado 12 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>
42. Expert Panel on Detection E and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486
43. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8

44. Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios (Texto pertinente a efectos del EEE). OJ L [Internet]. 10 de junio de 2002. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj>
45. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:4898. doi:10.1136/bmj.l4898
46. Zhang X, Zhao A, Sandhu AK, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Red raspberry and fructo-oligosaccharide supplementation, metabolic biomarkers, and the gut microbiota in adults with prediabetes: a randomized crossover clinical trial. *J Nutr*. 2022;152(6):1438-49. doi:10.1093/jn/nxac037
47. Wu WC, Inui A, Chen CY. Weight loss induced by whole grain-rich diet is through a gut microbiota-independent mechanism. *WJD*. 2020;11(2):26-32. doi:10.4239/wjd.v11.i2.26
48. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*. 2019;68(1):83-93. doi:10.1136/gutjnl-2017-314786
49. Haas EA, Saad MJA, Santos A, Vitulo N, Lemos WJF, Martins AMA, et al. A red wine intervention does not modify plasma trimethylamine N-oxide but is associated with broad shifts in the plasma metabolome and gut microbiota composition. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(6):1515-29. doi:10.1093/ajcn/nqac286
50. Klümpen L, Mantri A, Philipps M, Seel W, Schlautmann L, Yaghmour MH, et al. Cholesterol-lowering effects of oats induced by microbially produced phenolic metabolites in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Nat Commun*. 2026;17(1):598. doi:10.1038/s41467-026-68303-9
51. Vetrani C, Maukonen J, Bozzetto L, Della Pepa G, Vitale M, Costabile G, et al. Diets naturally rich in polyphenols and/or long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids differently affect microbiota composition in high-cardiometabolic-risk individuals. *Acta Diabetol*. 2020;57(7):853-60. doi:10.1007/s00592-020-01494-9
52. Martín-Peláez S, Mosele JI, Pizarro N, Farras M, de la Torre R, Subirana I, et al. Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: implications of human gut microbiota. *Eur J Nutr*. 2017;56(1):119-31. doi:10.1007/s00394-015-1063-2
53. Tan F, Zheng Y, Wang C, Huang J, Liu X, Su W, et al. Effects of Chenpi Jiaosu on serum metabolites and intestinal microflora in a dyslipidemia population: a randomized controlled pilot trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1552117. doi:10.3389/fendo.2025.1552117
54. Puupponen-Pimiä R, Seppänen-Laakso T, Kankainen M, Maukonen J, Törrönen R, Kolehmainen M, et al. Effects of ellagitannin-rich berries on blood lipids, gut microbiota, and urolithin production in human subjects with symptoms of metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(12):2258-63. doi:10.1002/mnfr.201300280
55. Petersen KS, Anderson S, Chen See JR, Leister J, Kris-Etherton PM, Lamendella R. Herbs and spices modulate gut bacterial composition in adults at risk for CVD: results of a prespecified exploratory analysis from a randomized, crossover, controlled-feeding study. *J Nutr*. 2022;152(11):2461-70. doi:10.1093/jn/nxac201
56. Morissette A, Agrinier AL, Gignac T, Ramadan L, Diop K, Marois J, et al. Substituting refined sugars with maple syrup decreases key cardiometabolic risk factors in individuals with mild metabolic alterations: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *J Nutr*. 2024;154(10):2963-75. doi:10.1016/j.tjnut.2024.08.014

57. Xu D, Feng M, Chu Y, Wang S, Shete V, Tuohy KM, et al. The prebiotic effects of oats on blood lipids, gut microbiota, and short-chain fatty acids in mildly hypercholesterolemic subjects compared with rice: a randomized, controlled trial. *Front Immunol.* 2021;12:787797. doi:10.3389/fimmu.2021.787797
58. Dicks LMT. Key signals produced by gut microbiota associated with metabolic syndrome, cancer, cardiovascular diseases, and brain functions. *Int J Mol Sci.* 2025;26(21):10539. doi:10.3390/ijms262110539
59. Verhaar BJH, Bouwmeester TA, Galenkamp H, Van Den Born BJH, Nieuwdorp M. Specific gut microbes are associated with the incidence of cardiometabolic disease in the HELIUS cohort. *npj Biofilms Microbiomes.* 2026. doi:10.1038/s41522-026-00952-6
60. Sheikh IA, Bianchi-Smak J, Laubitz D, Schiro G, Midura-Kiela MT, Besselsen DG, et al. Transplant of microbiota from Crohn's disease patients to germ-free mice results in colitis. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2333483. doi:10.1080/19490976.2024.2333483
61. 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. doi:10.1038/ismej.2012.104
62. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-8. doi:10.1126/science.1208344
63. Khavandegar A, Heidarzadeh A, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Ejtahed HS, Larijani B, et al. Adherence to the Mediterranean diet can beneficially affect the gut microbiota composition: a systematic review. *BMC Med Genomics.* 2024;17(1):91. doi:10.1186/s12920-024-01861-3
64. Dong N, Yang X, Chan EWC, Zhang R, Chen S. *Klebsiella* species: taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *eBioMedicine.* 2022;79:103998. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103998
65. Maisuria VB, Hosseinidoust Z, Tufenkji N. Polyphenolic extract from maple syrup potentiates antibiotic susceptibility and reduces biofilm formation of pathogenic bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2015;81(11):3782-92. doi:10.1128/AEM.00239-15
66. Ouyang C, Liu P, Liu Y, Lan J, Liu Q. Metabolites mediate the causal associations between gut microbiota and NAFLD: a Mendelian randomization study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):244. doi:10.1186/s12876-024-03277-w
67. Sinisterra Loaiza LI, Fernández-Edreira D, Liñares-Blanco J, Cepeda A, Cardelle-Cobas A, Fernandez-Lozano C. Fecal microbiome analysis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *PeerJ.* 2025;13:e19108. doi:10.7717/peerj.19108
68. Tiffany E, Kim KS, Sittipo P, Lee DW, Lee YK. Mucin-degrading gut bacteria: context-dependent roles in intestinal homeostasis and disease. *Gut Microbes.* 2026;18(1):2614054. doi:10.1080/19490976.2026.2614054
69. Li A, Gao J, Li Y, Qi S, Meng T, Yu S, et al. Efficacy of oats in dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct.* 2024;15(7):3232-45. doi:10.1039/d3fo04394k
70. Venturi S, Marino M, Cioffi I, Martini D, Bo' CD, Perna S, et al. Berry dietary interventions in metabolic syndrome: new insights. *Nutrients.* 2023;15(8):1906. doi:10.3390/nu15081906
71. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865), maintenance of normal blood HDL cholesterol concentrations (ID 1639), maintenance of normal blood pressure (ID 3781), "anti-

- inflammatory properties" (ID 1882), "contributes to the upper respiratory tract health" (ID 3468), "can help to maintain a normal function of gastrointestinal tract" (3779), and "contributes to body defences against external agents" (ID 3467) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2011;9(4):2033. doi:10.2903/j.efsa.2011.2033
72. Abdi M, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Ranjbar R. Lactobacilli and Bifidobacterium as anti-atherosclerotic agents. Iran J Basic Med Sci. 2022;25(8):934-46. doi:10.22038/IJBMS.2022.63860.14073
 73. Castaldo L, Narváez A, Izzo L, Graziani G, Gaspari A, Di Minno G, et al. Red wine consumption and cardiovascular health. Molecules. 2019;24(19):3626. doi:10.3390/molecules24193626
 74. Lucerón-Lucas-Torres M, Ruiz-Grao MC, Caverro-Redondo I, di Lorenzo C, Pascual-Morena C, Priego-Jiménez S, et al. The effects of wine consumption and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Nutr Health Aging. 2025;29(6):100539. doi:10.1016/j.jnha.2025.100539
 75. Del Bo' C, Bernardi S, Marino M, Porrini M, Tucci M, Guglielmetti S, et al. Systematic review on polyphenol intake and health outcomes: is there sufficient evidence to define a health-promoting polyphenol-rich dietary pattern? Nutrients. 2019;11(6):1355. doi:10.3390/nu11061355
 76. Farias-Pereira R, Zuk JB, Khavaran H. Plant bioactive compounds from Mediterranean diet improve risk factors for metabolic syndrome. Int J Food Sci Nutr. 2023;74(4):403-23. doi:10.1080/09637486.2023.2232949