



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2021-2022

Grado en Nutrición Humana y Dietética

**ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU IMPLICACIÓN
EN LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Autora: Eva María Vecilla González

Tutor: José Antonio Garrote Agrados

Contenido

RESUMEN/ABSTRACT	4
INTRODUCCION	5
1. ARTRITIS REUMATOIDE	5
1.1. Introducción	5
1.2. Epidemiología	5
1.3. Manifestaciones clínicas	6
1.4. Etiología	6
1.5. Diagnóstico	6
1.6. Remisión	7
1.7. Tratamiento	7
2. MICROBIOTA	8
2.1. Introducción	8
2.2. Composición	8
2.3. Modificación	8
2.4. Funciones	9
2.5. Interacción microbiota intestinal e inmunidad	10
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA	12
1. Estrategia de búsqueda	12
2. Criterios de selección	12
3. Evaluación de la calidad	12
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	29
Anexo 1: Criterios de clasificación AR	30
Anexo 2: Sistema de puntuación	30
Anexo 3: Algoritmo tratamiento	31
Anexo 4: Nivel de evidencia	31

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACPA: anticuerpos contra proteínas citrulinadas

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AI: artritis indiferenciada

AINES: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

AMP: proteínas antimicrobianas

AR: artritis reumatoide

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

CD: células dendríticas

CDAI: Clinical Disease Activity Index

CLA: ácido linoleico conjugado

DAS28: Disease Activity Score on 28 joint counts

dolorVAS: escala analógica visual para el dolor

ENC: capacidad neutralizadora de endotoxinas

eVAS: estimación global del evaluador mediante escala analógica visual

FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad

FR: factor reumatoideo

GALT: tejidos linfoides asociados al intestino

GBD2016: Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad del año 2016

GI: gastrointestinal

GPCR: ligandos para receptores acoplados a proteína G

GWAS: estudios de asociación de genoma completo

HC: hidratos de carbono

HDAC: histonas desacetilasas

HLA: antígeno leucocitario humano

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

ILC: células linfoides innatas

LPS: lipopolisacárido

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos conservados

PCR: proteína C reactiva

PRR: receptores de reconocimiento microbiano

pVAS: estimación global del paciente de la enfermedad mediante escala analógica visual

SDAI: Simplified Disease Activity Index

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

Treg: T reguladoras

VSG: enfermedad velocidad de sedimentación globular

RESUMEN/ABSTRACT

Contexto: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta principalmente a las articulaciones de las personas. La prevalencia es del 0,5-1% en todo el mundo, sobre todo en pacientes que viven en el Norte con avanzada edad y sexo femenino. Esta enfermedad es tratable desde el momento del diagnóstico, pero se sabe que esta comienza a desarrollarse tiempo antes de las manifestaciones clínicas por lo que una intervención a tiempo mejorará la calidad de vida y el gasto sanitario posterior. Actualmente se sabe que esta enfermedad surge como consecuencia de la interacción de la genética con factores ambientales, entre los que se encuentran microorganismos, por ello ha surgido la necesidad de investigar el vínculo existente entre la microbiota y la artritis reumatoide así como posibles modificaciones que pueden surgir tras la intervención con determinadas pautas dietéticas. Métodos: búsqueda en Pubmed, Epistemonikos y Cochrane sin límite en el rango de años, en los que se incluyó estudios clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas. Resultados: se obtuvieron un total de 13 artículos de los cuales 4 son revisiones sistemáticas, 4 ensayos clínicos y 5 estudios observacionales. La microbiota contó con una baja diversidad y taxones variables dónde algunos coincidieron con artritis reumatoide temprana (ART), además la intervención dietética modificó la microbiota y así los aspectos clínicos que mejoraron. Finalmente, determinados géneros se relacionaron con el sistema inmunitario de los individuos. Conclusión: se ha establecido una posible vinculación de la microbiota con la AR, aunque es necesario mayor investigación en este campo.

Palabras clave: artritis reumatoide, microbiota, permeabilidad, dieta vegetariana, ayuno

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that mainly affects people's joints. The prevalence is 0.5 - 1% worldwide, especially in patients living in the North with advanced age and female gender. This disease is treatable from the moment of diagnosis but it is known that the disease begins to develop time before clinical manifestations so a timely intervention will improve quality of life and subsequent health expenditure. It is currently known that this disease arises as a result of the interaction of genetics with environmental factors, among which are microorganisms, therefore the need has arisen to investigate the link between the microbiota and rheumatoid arthritis as well as possible modifications that may arise after the intervention with certain dietary guidelines. Methods: search in Pubmed, Epistemonikos and Cochrane without limit in the range of years, which included clinical studies, observational studies and systematic reviews. Results: a total of 13 articles were obtained, of which 4 are systematic reviews, 4 clinical trials and 5 observational studies. The microbiota had a low diversity and variable taxons where some coincided with early rheumatoid arthritis, in addition, the dietary intervention modified the microbiota and thus the clinical aspects that improved. Finally, certain genders were related to the immune system of individuals. Conclusion: a possible link between the microbiota and RA has been established, although more research is needed in this field.

Palabras clave: rheumatoid arthritis, microbiota, permeability, vegetarian diet, fasting

INTRODUCCION

1. ARTRITIS REUMATOIDE

1.1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad no transmisible que se encuentra clasificada dentro de las categorías de enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (1). Se define como una enfermedad autoinmune sistémica con una actividad inflamatoria y crónica (1) .

Las enfermedades autoinmunes son una respuesta inmunológica alterada que se caracteriza por atacar a los propios tejidos del individuo (1,2). En concreto la AR viene determinada por la presencia de células T y B autorreactivas que se dirigen a las proteínas sinoviales desencadenando una inflamación y daño articular (3).

1.2. Epidemiología

La prevalencia global de la AR se estima en un 0,5-1% en población adulta. Según los datos del Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad del año 2016 (GBD2016) se ha visto que en España su impacto es mayor que en el resto del mundo, incluyendo Europa, dónde se estimó un 0,6 % de toda la carga de enfermedad de España y un 5% del total de las enfermedades reumatológicas en España. En el GBD2016 se ha observado tanto en Europa Occidental como en España un descenso desde el año 1990 a 2016 (4).

Hay diferencias en función de la edad, sexo y localización geográfica. Se ha podido establecer como en el Norte de Europa hay mayor incidencia anual (29 casos/100000) que el Sur (16,5 casos/100000). Además, estos datos no solo difieren entre países sino también dentro de la misma región, ya que en España existen diferencias significativas entre las distintas áreas geográficas siguiendo el mismo gradiente Norte-Sur que en Europa (4). Así mismo, en el factor sexo la frecuencia de padecerlo está aumentada en el sexo femenino con una relación 3:1 (5). Si comparamos por edades el sexo femenino y masculino vemos como en mujeres se ve aumentada la carga de enfermedad a cualquier rango de edad. Incluso en mujeres según avanza la edad es más probable de padecerla cuanto mayor edad se tenga (4).

A partir de estudios de carga de enfermedad se ha podido desarrollar el concepto Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), compuesto por los años de vida perdidos y los años vividos con discapacidad, este indicador suele tener poca relevancia social ya que no generan muertes (4).

Esta enfermedad supone un impacto individual y/o grupal. La AR implica para el propio individuo un deterioro de la calidad de vida ya que se encuentra limitado física y mentalmente afectando a la mayoría de las actividades diarias tales como la vida social y laboral. Sobre la sociedad también va a ejercer un efecto negativo ya que va a suponer un aumento de los recursos y costes económicos (visitas a médicos, fármacos, rehabilitación, pruebas de laboratorio, etc). Esta demanda de recursos va a verse disminuida una vez que la actividad de la enfermedad mejore gracias a el tratamiento biológico (5).

1.3. Manifestaciones clínicas

Principalmente cabe destacar su presentación en forma de inflamación y dolor, cuya aparición es aleatoria, pero principalmente en las articulaciones con un inicio en la membrana sinovial y posteriormente en estructuras próximas como el cartílago, ligamentos, cápsula y hueso. Puede llegar a alterar otros órganos o sistemas del organismo (1,4) como el corazón, pulmón, riñón, piel, ojos e incluso ir más allá involucrando también a sistemas tales como el hematopoyético o neurológico. Además también es posible otras formas de sintomatología más generales tales que fatiga, malestar general, rigidez matutina y depresión (4). También se han visto implicadas la fiebre y la pérdida de apetito. Cabe señalar que se trata de una enfermedad simétrica, por lo que si una articulación se ve afectada la contralateral también se va a ver implicada. Muchos de los síntomas pueden exacerbarse como consecuencia de algún factor desencadenante (6).

1.4. Etiología

El origen de la AR es multifactorial, es decir, existe un factor desencadenante o exposición ambiental que tenga efecto sobre pacientes predispuestos genéticamente que lleve a la respuesta inmune. Se sabe que el inicio de la enfermedad aparece antes que la sintomatología, es por ello que se han establecido varias fases, dónde las 3 primeras son fases preclínicas y las 3 restantes las clínicas (4):

- Fase A: presencia de factores genéticos.
- Fase B: presencia de factores genéticos y ambientales.
- Fase C: presencia de autoinmunidad sistémica relacionada con AR.
- Fase D: presencia de síntomas, pero no se detecta AR.
- Fase E: presencia de AR, pero no se puede establecer el diagnóstico de AR. Se conoce como la fase de artritis indiferenciada (AI).
- Fase F: diagnóstico de AR.

Estudios en gemelos han demostrado cómo los genes presentan un papel relevante, dónde la probabilidad de padecerlo se ve aumentada en personas con anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) positivos. A nivel genético, el locus antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II es el más relevante y el que supone más riesgo de padecer AR. Existen subgrupos del HLA que tienen en común la secuencia de 5 aminoácidos de la tercera región del gen HLA-DRB1 que permitió dar lugar al concepto de “epítipo compartido”. A este alelo se le han ido sumando otros no-HLA como el PTPN22 y el PADI4 en el desarrollo de la enfermedad. Incluso, estudios de asociación de genoma completo (GWAS) demuestran que TRAF1-C5 y TNFAIP3 se han visto también implicados. Por ello se dice que la AR es una enfermedad poligénica, o lo que es lo mismo, es necesario la presencia de más de un gen para su desarrollo.

A este riesgo si se le suma la presencia de determinados factores ambientales va a permitir el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos encontramos el tabaco, factor hormonal, vitamina D, dieta, exposición al sílice, factores psicológicos y microorganismos (7).

1.5. Diagnóstico

Para definir que una persona padece de AR es necesario que se cumplan una serie de criterios (anexo 1) que no es hasta el 2010 cuando se decide modificar los de hasta antes utilizados de 1987 por cambios en el contexto de la patología (1,8). Si bien es cierto, estos nuevos criterios no tienen

la función de definir aquellos pacientes con la enfermedad, sino de clasificar en función de una serie de características que se deben de cumplir (anexo 2) para poder iniciar el tratamiento adecuado. Estos nuevos criterios abren la posibilidad de intervenir sobre aquellos pacientes con enfermedad de larga evolución e incluso en pacientes de AR temprana o corta evolución (etapa preclínica). Asimismo, al tratarse de unos criterios abalados por Europa y Estados Unidos (proyecto colaborativo EULAR/AC) va a permitir la homogenización de los estudios clínicos en ambos territorios (8). En la fase preclínica, dónde todavía no se ha establecido la enfermedad, ya es posible pronosticar el riesgo de AR gracias a la presencia de 2 autoanticuerpos, el factor reumatoideo (FR) y ACPA ya que se encuentran su presencia hasta 10 años antes del desarrollo clínico (7).

1.6. Remisión

Del mismo modo que se modificó los criterios diagnósticos, los criterios de remisión también. Aunque EULAR/AC establecieron el empleo del índice de actividad Simplified Disease Activity Index (SDAI) existen otros también utilizados como Disease Activity Score on 28 joint counts (DAS28) y Clinical Disease Activity Index (CDAI) (9).

1.7. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es iniciar cuanto antes la farmacoterapia para evitar la progresión y sintomatología de la AR, además de disminuir la mortalidad. La importancia del diagnóstico anticipado y el inicio del tratamiento en el período la cual tiene más capacidad de responder al tratamiento se le conoce como “ventana de oportunidad” ya que la probabilidad una buena respuesta al tratamiento y remisión es mayor. Es por ello por lo que cuando una persona sea valorado con AR indiferencia con alta sospecha de padecerla comience con el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARME) (1,4).

Actualmente el tratamiento farmacológico empleado puede dividirse en 3 categorías: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides y FARME (sintéticos o biológicos). Tras el diagnóstico se comienza con el tratamiento que debe de seguir unos pasos (anexo 3), primero se comienza con FARME combinados con glucocorticoides, en aquellos casos que no haya remisión se comienza a combinar el FARME inicial con otros dos FARME sintéticos, pero si vuelve a fracasar esta última intervención se procedería a mantener el FARME inicial junto con otros FARME biológicos. Una vez establecido el tratamiento adecuado debe de realizarse visitas al médico para reevaluar el estado del paciente y la eficacia del tratamiento. En aquellos casos en remisión, es decir todo aquel paciente que con la terapia consigue disminuir los síntomas, se puede proponer una disminución paulatina con el objetivo de mantener la baja actividad de la enfermedad, así como disminuir la cantidad de fármaco y costes derivados del mismo (10).

2. MICROBIOTA

2.1. Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos que se encuentran en un hospedador, entre los que puede haber bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoos (11). Estos microorganismos habitan tanto en la piel como en las mucosas de los individuos, pero dónde más concentración encontramos es en el tracto gastrointestinal (GI), observándose acerca de 100 billones de microorganismos (12). El microbioma humano supera en cantidad a los genes de un individuo, exactamente se estima 3.000.000 frente a 23.000 genes (12,13).

Estos microorganismos viven en simbiosis junto al individuo ya que su relación mutualista permite que ambos salgan beneficiados, dónde el huésped aporta nutrientes y cobijo, mientras que la microbiota proporciona numerosos beneficios sobre la salud entre los que destaca la metabólica, protectora e inmunológica (11,12,14).

2.2. Composición

La composición de la microbiota intestinal es variable a lo largo del tracto digestivo ya que influyen distintos factores fisiológicos. Debido a las distintas variables, en el intestino grueso se puede observar una mayor concentración de microorganismos que en el intestino delgado (11,12).

Las bacterias, microorganismos predominantes, se puede clasificar en filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Los filos predominantes son los *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*, aunque los dos primeros son los que en mayor cantidad se encuentran (acerca del 90%). Los Firmicutes cuentan mayoritariamente con el género *Clostridium* mientras que los Bacteroidetes con *Bacteroides* y *Prevotella* (12). Los géneros predominantes en la luz intestinal son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus* mientras en el moco y capa de la mucosa aparecen *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Akkermansia* (11).

Es importante señalar que las distintas especies se agrupan, formando enterotipos, cuya composición microbiana es similar y que entre los distintos grupos pueden responder de forma diferente a los distintos compuestos. Generalmente encontramos en todos los individuos 3 enterotipos distintos: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* (11,12,14,15). El primero se encarga de metabolizar grasas y proteínas, el segundo los HC y el tercero la mucina (15).

2.3. Modificación

Los cambios de la microbiota se llevan produciendo a lo largo de la evolución del ser humano, aunque también se han detectado alteraciones intraindividuales.

Se ha visto cómo los cambios durante nuestra evolución humana llevan a la alteración de la microbiota, definiéndose así 2 fases con un fuerte impacto: neolítico y revolución industrial. El neolítico se caracteriza por ser una época de tránsito entre la actividad cazadora-recolectora y la aparición de la agricultura y ganadería. La revolución industrial supuso un cambio desde lo rural a lo urbano (14). Dichos cambios han supuesto un antes y después en la forma de alimentarse dónde el consumo de carne y el procesamiento de alimentos ha ido aumentando mientras que los

alimentos de origen vegetal han disminuido presentándose importantes diferencias de la microbiota entre los cazadores-recolectores modernos y los individuos industrializados (2). No solo se produjo una mejora en la forma de obtención de alimentos sino también en la higiene y saneamiento que conlleva una ausencia de exposición a los microorganismos dando lugar a un desarrollo anormal de la tolerancia inmunológica, a este concepto se le conoce como “hipótesis de la higiene”. Tanto la dieta occidental como la ausencia de exposición a microbios se ha relacionado con el desarrollo de un sistema inmune inadecuado que desemboca en la aparición de las enfermedades autoinmunes (2,14).

En cada individuo la microbiota intestinal varía a lo largo de la vida por distintos factores dependientes del propio huésped: factores genéticos y factores no genéticos (13). Es por ello que realmente no existe una microbiota sana igual para todo el mundo ya que el desconocimiento sobre la proporción adecuada de los mismos viene determinado por cada individuo que juega con sus propias circunstancias interna y externas (12,13,16).

Aun así, esta modificación viene determinada principalmente por los factores no genéticos. Genéticamente encontramos diferencias en la variedad microbiana interindividual, es por ello por lo que determinados componentes genéticos predisponen a determinadas enfermedades como es el caso del HLA, dónde se ha demostrado que la variación en HLA y la genética condicionan cambios en la microbiota intestinal (13).

Entre aquellos factores no genéticos que modifican el microbioma distinguimos: modo de parto y alimentación inicial, dieta, edad y uso de antibióticos (9,11,13). Siendo los que menos se alejan del patrón saludable el parto vaginal, lactancia materna, dieta basada en alimentos de origen vegetal y ausencia de antibióticos (11–13). Estos estímulos externos van a tener un impacto sobre la homeostasis e inmunidad del individuo desde la primera infancia ya que van a modular la colonización bacteriana (14,17). Esta ventana de oportunidad puede beneficiar o perjudicar al individuo, haciéndolo más o menos tolerogénico en función del tipo de estímulos externos sobre la microbiota (2,17).

Aquella circunstancia en la que este equilibrio se rompe se conoce como disbiosis que puede acabar desembocando en el conocido intestino permeable, estado que comparten las enfermedades autoinmunes (2). Una de las teorías es que esta ruptura conduce a la absorción de antígenos que acaban en la circulación sistémica, y por consiguiente la aparición de enfermedades reumáticas inmunomediadas (18). Se caracteriza por una disminución de las especies mayoritarias (beneficiosas) a la vez que las minoritarias (perjudiciales) aumentan. Este proceso suele ser reversible gracias al ecosistema microbiano intestinal sano, pero cuando el factor responsable persiste en el tiempo puede dar lugar a una enfermedad crónica de tipo inflamatorio (14).

2.4. Funciones

Entre las funciones principales de la microbiota intestinal encontramos: metabolismo, protección frente a microorganismos patógenos y efecto sobre el sistema inmune y estructura del tracto gastrointestinal. A nivel metabólico, concretamente de los HC los microorganismos se encargan de la fermentación anaeróbica de los compuestos no digeribles dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como acetato, propionato y butirato además de vitaminas del grupo B y K (9). Sobre los lípidos tienen efecto lipolítico e incluso algún género tiene la capacidad de sintetizar ácido linoleico conjugado (CLA), no obstante, también llevan a cabo proteólisis. Asimismo, son capaces de

convertir los ácidos grasos primarios en secundarios e incluso de descomponer compuestos fenólicos para su adecuada absorción. A la degradación de componentes alimentarios se le suma la de xenobióticos y fármacos (9).

La actividad antimicrobiana permite que los patógenos no entren en contacto con el epitelio intestinal gracias al metabolismo de nutrientes, modificación del pH, secreción de péptidos antimicrobianos y efectos sobre señales celulares (12). Cabría mencionar la presencia de la capa de moco y proteínas antimicrobianas (AMP), aunque la producción de ácido láctico y la inmunoglobulina (Ig) A también se ha visto implicada (9).

A nivel inmunológico se sabe que la microbiota intestinal ejerce modulación sobre el sistema inmune presente en el tracto gastrointestinal (GI), compuesto por los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT), células T reguladoras (Treg) y efectoras, células B, células linfoides innatas (ILC), macrófagos y células dendríticas (CD). Podemos apreciar dentro de este sistema la presencia de: sistema inmunitario innato y adaptativo (11).

Finalmente, ejerce efecto sobre la estructura gastrointestinal en componentes como el epitelio y mucosa para el mantenimiento de la estructura y función del tracto gastrointestinal (11).

2.5. Interacción microbiota intestinal e inmunidad

El sistema inmunológico tiene mucha importancia en el tubo digestivo ya que en un humano adulto el 70% de las células inmunomoduladores se localizan en el tracto gastrointestinal. Es pues, este órgano uno de los más expuestos a patógenos siendo así una barrera física imprescindible para mantener, junto al epitelio, la defensa del huésped (16).

Estos microorganismos intestinales son primordiales para mantener no solo la inmunidad local del intestino sino también la sistémica (3,16,19) llegando a inducir o inhibir la inflamación(13). Es por ello que la flora tiene capacidad de modular la inmunidad innata y adaptativa de forma directa o indirecta y por consiguiente las enfermedades autoinmunes (2).

La inmunidad innata se desarrolla gracias a la presencia de receptores de reconocimiento microbiano (PRR) activados a través de patrones moleculares asociados a patógenos conservados (PAMP) y/o a partir determinados compuestos microbianos (3). En el caso del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas en AR se va a activar la inflamación cuando se une al receptor TLR4 en modelos animales. En cambio, los metabolitos microbianos, en concretos los AGCC inducen un estado tolerogénico e antiinflamatorio gracias a la inhibición de las histonas desacetilasas (HDAC) y ligandos para receptores acoplados a proteína G (GPCR) (20)

El sistema adaptativo contribuye a la defensa a través de la secreción de Ig (16), por determinados patrones de la microbiota, como el polisacárido A (PSA), y gracias a los AGCC que influyen sobre las células T reg responsables de inducir tolerancia a los autoantígenos (20).

JUSTIFICACIÓN

Como he comentado con anterioridad, la AR es una enfermedad que en los últimos años ha cobrado especial relevancia por su impacto en la calidad de vida de las personas ya que es responsable de muchos de los años de vida perdidos y vividos con discapacidad de las enfermedades reumáticas. Además, los costes derivados de su tratamiento, tanto directos como indirectos, ha incrementado los gastos sanitarios con el objetivo de paliar la sintomatología y evitar así una progresión de esta. Dichos gastos pueden verse disminuidos gracias a un diagnóstico en las primeras fases preclínicas empleando un tratamiento eficaz, ya que como bien expuse al principio, puede disminuir la probabilidad de padecer la aparición de la enfermedad o incluso de disminuir la sintomatología asociada.

Por otra parte, la microbiota intestinal es un órgano que se ha visto implicado en la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles y de carácter inflamatorio. Esta implicación viene dada por las alteraciones en las poblaciones microbianas del humano, conocida como disbiosis, en la que múltiples factores son capaces de intervenir su modulación.

Es por ello, que la relación existente entre la microbiota y las enfermedades crónicas de tipo inflamatorio es cada vez más investigado. Por lo tanto, veo relevante la necesidad de realizar una revisión acerca de dicho nexo para esclarecer cierta información que pueda ser útil en un futuro.

OBJETIVOS

El objetivo principal consiste en la elaboración de una revisión acerca de la relevancia de la microbiota intestinal humana en el desarrollo y/o modulación de la artritis reumatoide.

Específicamente se abarcarán los siguientes objetivos:

- Saber el tipo de microbiota que compone el sistema intestinal de las personas con AR.
- Determinar si las diferencias en composición de la microbiota intestinal son constitutivas o consecuencia de la enfermedad.
- Determinar si la microbiota intestinal se ve alterada ante distintos estímulos como la dieta.
- Conocer si la composición de la microbiota intestinal y/o su modificación tras intervención puede modular el curso de la enfermedad.

METODOLOGÍA

1. Estrategia de búsqueda

El presente trabajo consiste en una revisión sistemática acerca de las alteraciones de la microbiota intestinal en la AR. Para llevarla a cabo se ha realizado una investigación desde Enero a Mayo de 2022 en tres motores de búsqueda, Pubmed, Epitemonikos y Cochrane. Para la búsqueda se ha empleado varios términos en inglés referentes a los objetivos, estos son: rheumatoid arthritis, rheumatic, microbiota, microbiome, flora, microbial, disbiosis, permeability y microbial community. Se han combinado las palabras anteriores junto con los operadores booleanos AND y OR con el objetivo de que se obtuviese la mayor cantidad de referencias adecuadas a nuestros objetivos: ("rheumatoid arthritis" OR "rheumatic") AND ("microbiota" OR "microbiome" OR "flora" OR "microbial" OR "disbiosis" OR "permeability" OR "microbial community").

2. Criterios de selección

Para la búsqueda de artículos se determinó una serie de criterios a cumplir por todos, entre ellos se incluyeron los artículos definidos como estudios/ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas. No se estableció rango de años por la baja cantidad de artículos disponibles y además los artículos debían de estar realizados sobre pacientes humanos y no sobre animales.

Una vez cumplidos los anteriores se establecieron criterios de inclusión y exclusión. En los de inclusión se incluyó a) personas mayores de edad b) diagnosticadas de AR con o sin tratamiento farmacológico c) medición de la microbiota y/o permeabilidad intestinal d) si hay intervención que sea de tipo dietética. En los de exclusión se eliminaron todos aquellos que a) no hacían referencia a modificaciones en la microbiota/permeabilidad intestinal u hacían referencia a la microbiota de otros sistemas b) otros aspectos clínicos no relacionados c) posibles alteraciones del aparato digestivo como efecto secundario de algún tratamiento d) aquellos que no se podían visualizar y/o todavía estaba en pleno desarrollo clínico.

Finalmente, establecidos los criterios se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos descartándose todos aquellos que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

3. Evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad de los estudios se ha llevado a cabo mediante el sistema de clasificación de los niveles de evidencia del *Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford 2011* (CEBM 2011) (anexo 4). La CEBM 2011 es empleada para tomar decisiones rápidas de toda pregunta clínica como prevalencia, precisión, pronóstico, efecto, daños y utilidad. Se caracteriza por responder todo tipo de pregunta clínica que se haga cualquier persona, pero con varias limitaciones

como son no proporcionar calidad de la evidencia de forma crítica, no proporcionar recomendaciones y no responden correctamente a una pregunta mal realizada. La clasificación viene determinada por 7 filas (pregunta a responder) y 5 columnas (nivel de evidencia) teniendo mayor evidencia cuanto más se encuentre la respuesta a la izquierda de la tabla (21).

RESULTADOS

En total tras la combinación de los distintos términos y su búsqueda en los buscadores se obtuvieron 2676 resultados. En el primer buscador (Pubmed) inicialmente contaba con un total de 2511 resultados que tras la aplicación del filtro de tipo de estudios se eliminaron 2436 quedando así 75 resultados. A continuación, se procedió a la lectura de los títulos y resúmenes seleccionando aquellos artículos en los que se hiciese referencia a los objetivos y criterios establecidos además de que se permitiese su visualización, con lo que se obtuvieron 25 estudios válidos, finalmente se adecuaron a los criterios de inclusión 9 estudios. En el segundo buscador (Epistemonikos) se obtuvo a través de la combinación mencionada con anterioridad un total de 90 resultados, en este caso no se establecieron filtros de tipo de estudios ya que el propio buscador solo cuenta con revisiones sistemáticas y estudios primarios, por lo que finalmente tras la lectura de los títulos y resúmenes además de que el acceso fuese libre se seleccionaron 12 estudios válidos, finalmente se adecuaron a los criterios de inclusión 4 estudios. La última búsqueda (Cochrane) no se obtuvieron resultados que no estuviesen repetidos por las anteriores búsquedas y/o muchos se encontraban en pleno desarrollo por lo que finalmente se descartó este buscador. Por ello, en total se emplearon 13 artículos de los cuales 4 son revisiones sistemáticas, 4 ensayos clínicos y 5 estudios observacionales (figura 1) presentados entre 1982 y 2021. Los ensayos clínicos hacen referencia a los efectos de la dieta sobre la microbiota/permeabilidad de gente con AR, los observacionales al tipo de microbiota presente en AR y las revisiones sistemáticas a ambos conceptos de forma aislada.

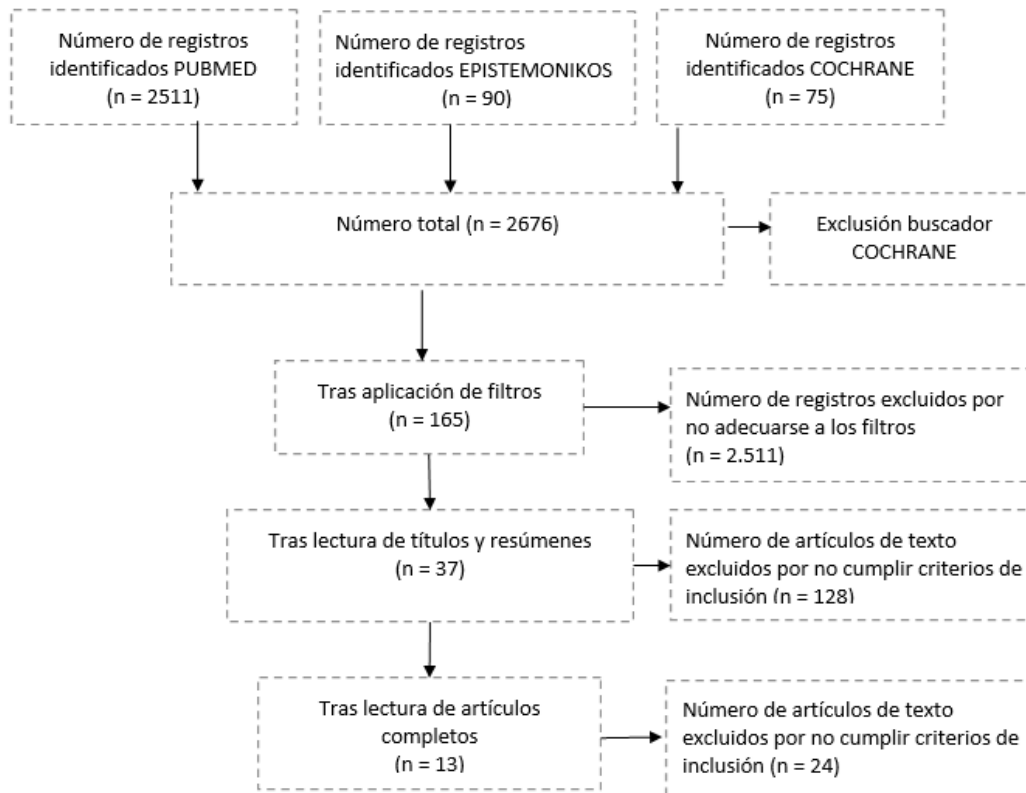


Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados

Para evaluar la calidad se ha procedido a la lectura de cada uno de los artículos incluyéndolo en el nivel adecuado en función de la pregunta a responder, tal y cómo se representa en las siguientes tablas.

Revisiones sistemáticas

Artículo (Autor)	Pregunta	Nivel de evidencia CEBM 2011
Hecquet et al (18)	¿Es preciso el test de monitoreo o test diagnóstico?	Nivel 1
Chu et al (22)	¿Es preciso el test de monitoreo o test diagnóstico?	Nivel 4
Wagenaar et al (23)	¿Esta intervención ayuda?	Nivel 1
Salem et al (24)	¿Es preciso el test de monitoreo o test diagnóstico?	Nivel 1

Estudios observacionales

Artículo (Autor)	Pregunta	Nivel de evidencia CEBM 2011
Li et al (25)	¿Qué tan común es el problema?	Nivel 3
Vahtovuo et al (26)	¿Qué tan común es el problema?	Nivel 3
Chiang et al (27)	¿Qué tan común es el problema?	Nivel 3
Scher et al (28)	¿Qué tan común es el problema?	Nivel 3
Kitamura et al (29)	¿Cuáles son los daños comunes?	Nivel 3

Estudios experimentales

Artículo (Autor)	Pregunta	Nivel de evidencia CEBM 2011
Michalsen et al (30)	Beneficios del tratamiento	Nivel 2
Peltonen et al 1997 (31)	Beneficios del tratamiento	Nivel 2

Sundqvist et al (32)	Beneficios del tratamiento	Nivel 2
Peltonen et al 1994 (33)	Beneficios del tratamiento	Nivel 2

Además, se ha procedido como muestran las tablas de a continuación, a detallar la información relevante (objetivo, diseño del estudio, tamaño muestral, características muestra, qué se evalúa, cómo se evalúa) de todos los estudios con el objetivo de dar a conocer los aspectos que tienen y no tienen en común.

REVISIONES

	Objetivo	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Características muestra	Qué se evalúa	Cómo se evalúa
Hecquet et al	Determinar permeabilidad y relación de la permeabilidad sobre la actividad de la AR o SpA	Estudios observacionales (transversal, cohortes, casos y controles)	AR y/o SpA (n=23) -AR (n=11) -AR+ SpA (n=3) -Con/sin grupo CS	<u>Edad:</u> 36-52 años <u>Sexo:</u> - <u>Participantes:</u> 6-206	Permeabilidad	<u>Permeabilidad</u> -Lactulosa/manitol -PEG 400 -51 Cr-EDTA - [zonulina]
Chu et al	Demostrar la relación entre microbioma oral/intestinal y AR temprana/ tardía	Casos y controles	Microbioma y ART/AR (n=26) - microbioma intestinal ART/AR vs CS (n=15) - microbioma oral ART/AR vs CS (n=9) - ART/AR vs otras enfermedades (OA y fibromialgia) (n=4)	<u>Edad:</u> 40-65 <u>Sexo:</u> Femenino y Masculino <u>Participantes:</u> 9-215	Microbiota	<u>Microbiota</u> -Secuenciación 16S rRNA -Secuenciación metagenómica -qRCP
Wagenaar et al	Determinar efecto de las intervenciones dietéticas sobre enfermedades inflamatorias crónicas y el microbioma	Ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos	30 estudios AR(n=4) -dieta vegetariana (n=2) -dieta mediterránea mayormente vegetariana (n=2)	Edad: > 18	<u>Microbiota</u> <u>Actividad enfermedad</u> -Índice de actividad -Biomarcador actividad	<u>Actividad enfermedad</u> -DAS28 -PCR
Salem et al	Averiguar si la disbiosis intestinal está asociada a EEI y CRD además de promover inflamación en el eje intestino-articulación	Observacionales (transversales, casos y controles, cohortes)	Disbiosis y EEI+CRD (n=80) -AR (n=21) -EIM-EII (n=3) -AR-EII (n=1) -con/sin CS	<u>Edad:</u> 12-65 <u>Sexo</u> -Femenino (n=3-72) -Masculino (n=0-74) <u>Participantes</u> -AR (n=993) -EIM-EII (n=132) -AR-EII (n=28)	Microbiota	<u>Microbiota</u> -Secuenciación gen 16S rRNA -Método metagenómico

AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, AR: artritis reumatoide, ART: artritis reumatoide temprana, DAS28: índice actividad de la enfermedad de 28 articulaciones, EDTA: etilediaminotetraacético, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, EIM: manifestación extraarticular, CS: controles sanos, PCR: Proteína C reactiva, PEG: Polietilenglicol, RCP: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, SpA: espondiloartritis,

OBSERVACIONALES

Objetivo	Diseño estudio	Tamaño muestral	Características muestra	Qué se evalúa	Cómo se evalúa	
Li et al	Explorar las características del microbioma en AR y su asociación con bacterias y células inmunes	Transversal	AR (n=205) CS (n=199)	<u>Edad</u> -AR= 40–64 -CS= 39-61 <u>Sexo</u> -Femenino (AR=130, CS=118) -Masculino (AR=75, CS=81) <u>Medicamentos</u> no antibióticos	<u>Microbiota</u> <u>Linfocitos</u> Células T, B, CD4+ T, CD8+ T, NK, Th1, Th2, Th17 y Tregs <u>Citoquinas</u> interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α y INF- α	<u>Microbiota</u> -Secuenciación ARN 16S (Illumina) <u>Linfocitos</u> citometría de flujo combinada <u>Citoquinas</u> matriz de perlas de citometría de flujo
Vahtovuori et al	Analizar genoma microbiano fecal de ART/FM	Transversal	ART (n=51) FM (n=50)	<u>Edad</u> -AR= 44- 70 -FM= 38-63 <u>Sexo</u> -Femenino (AR=42 FM=45) -Masculino (AR=9, FM=5) <u>Medicamentos</u> -no tto (FARME, glucocorticoides, antibióticos) -permitido AINE	Microbiota	<u>Microbiota</u> -Tinción de ADN -Hibridación de ARN16S -Citometría de flujo
Chiang et al	Determinar la diferencia de microbiota AR-CS, asociación microbiota con la inflamación/positividad de FR y ACPA	Transversal	AR (n=138) CS (n=21)	<u>Edad:</u> -AR= 44-67 -CS= 46-65 <u>Sexo:</u> -Femenino:(AR=102, CS=16) -Masculino (AR=26, CS=4) <u>Medicamentos</u> Corticosteroides, AINE, FARME	<u>Microbiota</u> <u>Actividad enfermedad</u> -Biomarcadores bacterianos: TNF-α, IL-6, IL-17 ^a -Sustancias antibacterianas: FR-Ig, ACPA-IgG	<u>Microbiota</u> - Secuenciación ARN 16S (Illumina) <u>Actividad enfermedad</u> -Citocinas: ELISA -Anticuerpos: nefelometría y ELIA
Scher et al	Especificar la implicación de la microbiota con la patogenia de la AR (ART, CRA) y PSA	Transversal	ART (n=44) CRA (n=26) AP (n=16) CS(n=28)	<u>Edad</u> ART= 40 CRA= 49 PSA= 16 CS= 28 <u>Sexo:</u> femenino y masculino. % Femenino	Microbiota	<u>Microbiota</u> -Secuenciación ARN 16S [MOTHUR]

ART= 75%
 CRA= 88%
 PSA= 56%
 CS= 75%
Medicamentos: MTX, agente biológico, prednisona

<u>Años:</u> 68,1	<u>Microbiota</u>	<u>Microbiota</u>
<u>Sexo:</u>	-Cepas bacterianas	-Condiciones
Femenino= 67	-Recuento bacterias	aerobias/anaeróbicas
Masculino= 20	<u>Actividad enfermedad</u>	-RCP tiempo real
<u>Medicamento:</u>	-Índice de actividad	<u>Actividad</u>
Sí: MTX, etseroide, bucilamina, sulfasazalina, tacrolimus, leflunomida, oro inyectable	-Biomarcador actividad	<u>enfermedad</u>
No: terapia biológica o prednisolona	<u>Biomarcadores bacterianos</u>	-TJC, SJC, DAS28-PCR, DAS28-ESR, Pvas, eVAS, dolorVAS, mHAQ, CDAI, SDAI
	-Biomarcadores LPS: LPS fecal y sérico, LBP y ENC	- VSG, PCR, RF, ACPA, TNF, IL-6
	-Sustancias antibacterianas (Anticuerpos) IgG e IgA	<u>Biomarcadores bacterianos</u>
		-LPS: ensayo LAL
		-ENC: método Bölke et al
		-LBP: ELISA
		-Anticuerpos: ELISA
		-Citoquinas: ELISA

Kitamura et al Examinar la influencia de las bacterias intestinales, marcadores bacterianos, niveles de IgG y IgA en la actividad y marcadores de la enfermedad en pacientes con AR Transversal AR (n=87) -AR moderada-grave resistentes a FARME > 3 meses/resistentes a tto

ACPA: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado, AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, AR: artritis reumatoide, ART: A temprana, CDAI: índice de actividad de la enfermedad clínica, CRA: AR crónica, DAS28: puntuación de la actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones, dolorVAS: escala analógica visual para el dolor, ENC: capacidad neutralizadora de endotoxinas, eVAS: estimación global del evaluador mediante escala analógica visual, FARME: fármacos antireumáticos modificadores de enfermedad, FM: fibromialgia, FR: factor reumatoideo, CS: controles sanos, IgA: inmunoglobulina A, IgG: inmunoglobulina G, IL-6: interleucina-6, INF- α : interferón α , LAL: lisado de amebocitos de Limulus, LBP: proteína de unión a LPS, LPS: lipopolisacárido,, mHAQ: cuestionario de evaluación de la salud modificado, MTX: metrotexato, PCR: proteína C reactiva, PSA: artritis psoriásica, pVAS: estimación global del paciente de la enfermedad mediante escala analógica visual, RCP: reacción en cadena de la polimerasa, SDAI: índice de actividad de la enfermedad simplificado, SJC: recuento de 28 articulaciones hinchadas, Th1: T ayudante 1, TJC: recuento de 28 articulaciones dolorosas, TNF- α : factor de necrosis tumoral α , Tregs: R reguladora, tto: tratamiento, VSG: velocidad de sedimentación globular

EXPERIMENTALES

Objetivo	Diseño estudio	Tamaño muestral	Características muestra	Intervención	Duración	Qué se evalúa	Cómo se evalúa
Michalsen et al	Valorar si una dieta mediterránea/ayuno intermitente producen cambios en la flora fecal, además del tipo de repuestas clínicas en AR y FM Ensayo clínico, aleatorizado	AR (n=16) -Ayuno (n=9) -Dieta mediterránea (n=7) FM (n=35) -Ayuno (n=21) -Dieta mediterránea (n=14)	<u>Edad</u> Mediterránea: (AR=35-64, FM=38-65) Ayuno: (AR= 51-64, FM=42-62) <u>Sexo:</u> -Femenino: (AR= 16, FM=32) -Masculino: (AR=0, FM=3) <u>Medicación:</u> -No tto < 3 meses (metotrexato, azatioprina, corticosteroides, antibióticos) - No dieta < 3 meses	<u>Ayuno modificado</u> 800 kcal -bajo en calorías, sal, basado en arroz y verduras <u>Ayuno</u> 300kcal -té, zumo y sopa verduras <u>Dieta mediterránea</u> 2000kcal 7 porciones verduras/fruta Cereales integrales, Pescado (2 r/sem) Aceite OV /canola <u>Todas:</u> -prohibido: alcohol, cafeína -después intervención: dieta mediterránea	2 meses <u>Ayuno:</u> 8 días ayuno + 2 pre y 3 post ayuno modificado	<u>Dieta</u> -Hábitos dietéticos -Dieta mediterránea <u>Microbiota</u> -bacterias aeróbica/anaeróbica <u>Actividad enfermedad</u> -Índice de actividad: cuantificación articulaciones hinchadas y afectadas, rigidez matinal -Biomarcador actividad <u>Biomarcadores bacterianos</u> -Sustancia antibacteriana: IgA secretora fecal	<u>Dieta</u> -Cuestionario semicuantitativo (escalas tipo Liker) -Puntuación de 5-35 <u>Microbiota</u> -Incubación en condiciones aeróbicas y anaeróbicas <u>Actividad enfermedad</u> -DAS28 - VSG <u>Biomarcador bacteriano</u> -ELISA
Peltonen et al 1997	Observar los efectos de una dieta vegana cruda sobre la flora fecal en AR y su actividad Ensayo clínico, aleatorizado, enmascarado	AR (n=43) -grupo prueba → dieta vegana(n=22) -grupo control → dieta omnívora (n=21)	<u>Edad</u> -Dieta vegana: 49,1 -Dieta omnívora:55,6 <u>Sexo</u> -Dieta vegana: femenino (n=17) y masculino (n=1) -Dieta omnívora: femenino (n=17) y masculino(n=1)	<u>Dieta</u> Dieta vegana cruda rica en lactobacilos -No permitido: alimentos origen animal, productos refinados o sal añadida -Permitido: proceso de	1 mes	<u>Dieta</u> -Seguimiento dieta -Nutrientes <u>Microbiota</u> - AGC <u>Actividad enfermedad</u> -Índice de enfermedad -Biomarcador actividad	<u>Dieta</u> -Entrevistas y mediciones urinarias de sodio - Plataforma UNIDAP <u>Microbiota</u> - CGL

				<u>Medicación</u> -No antibióticos -Mantención medicación anterior	remojar, germinar, fermentar, mezclar o deshidratar		<u>Actividad enfermedad</u> -Cuestionario de salud, n° articulaciones sensibles, evaluación de mejora -VSG	
Sundqvist et al	Influencia del ayuno y dieta lactovegetariana en la permeabilidad intestinal	Ensayo clínico, aleatorio, sin enmascaramiento	AR (n=10) -grupo experimental→ ayuno+lactovegeriana (n=5) -grupo control→ sin dieta pautaada (n=5)	<u>Sexo:</u> - <u>Edad:</u> - <u>Medicación</u> -no cambios tto <2 meses -si paracetamol: durante ayuno -Si AINE: post ayuno	<u>Ayuno</u> 191 kcal Zumo de frutas y verduras <u>Dieta</u> <u>lactovegetariana</u> -No permitido: alimentos origen animal, alcohol, tabaco, café, té -Limitar: sal, azúcar, harina blanca, cereal, leche, nata -Permitido: yogur	2 meses -Ayuno: 10 días -Dieta lactovegetariana: 9 semanas	<u>Permeabilidad</u> <u>Actividad enfermedad</u> -Dolor y rigidez -Orosomucoide	<u>Permeabilidad</u> PEG 400 <u>Actividad enfermedad</u> -Cuestionario con puntuación clínica de 6 articulaciones - Nefelometría
Peltonen et al 1994	Papel de la flora fecal en la mejora de la AR inducida por la dieta	Ensayo clínico, aleatorizado, simple ciego	AR (n=53) -grupo experimental → dieta vegana- lactovegetariana (n=27) -grupo control → dieta omnívora (n=26)	<u>Edad</u> -Grupo experimental: 26- 63 -Grupo control:38- 78 <u>Sexo</u> - Dieta vegana: femenino(n=24) y masculino(n=3) -Dieta omnívora: femenino (n=21) y masculino (n=5) <u>Medicación</u> - Tto < 3 meses: FARME -si AINE, analgésicos	<u>Ayuno</u> <u>Dieta vegana</u> -No permitido: carne, pescado, huevo, lácteos, azúcar refinado, sal añadida, conservantes, té, café, té, alcohol, especies fuertes, cítricos, gluten <u>Dieta</u> <u>lactovegetariana</u> -Permitido: leche y derivados, gluten	13 meses -Ayuno: 7-10 días -Dieta vegana: 3,5 meses -Dieta lactovegetariana: 9 meses	<u>Microbiota</u> AGC <u>Actividad enfermedad</u> - Dolor - Salud -Número de articulaciones dolorosas e inflamadas	<u>Microbiota</u> CGL <u>Actividad enfermedad</u> -Escala visual 10cm -Cuestionario de Evaluación de la Salud de Stanford

AGC: ácidos grasos celulares, AINE: antiinflamatorios no esteroideos, AR: artritis reumatoide, CGL: cromatografía gas-líquido, FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, FM: fibromialgia, IgA: inmunoglobulina A, OV: oliva virgen, PEG: polietilenglicol, tto: tratamiento, VSG: velocidad de sedimentación globular

Permeabilidad intestinal

Estado permeable

La revisión de Hecquetab et al no encontró un aumento de la permeabilidad en sujetos con AR en más de la mitad de sus estudios pero aquellos que sí observaron un aumento de la permeabilidad tuvo lugar principalmente en aquellos pacientes con AR activa e incluso antes de la afección articular (18).

Permeabilidad y curso clínico

La revisión anterior vio un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con AR activa comparado con una actividad inactiva, aunque la duración de la enfermedad no condicionó el estado permeable del intestino en personas con AR. (18). Sundqvist et al, un estudio experimental, mostraron una disminución de la rigidez, dolor, puntuación clínica y concentración orosomucoide tras ayunar pero que seguido de una dieta lactovegetariana implicó de nuevo un aumento de dichos parámetros al estado anterior (32).

Permeabilidad y dieta

Ambos estudios anteriores muestran cómo realizar ayuno disminuye la permeabilidad pero que tras la reintroducción de una dieta lactovegetariana vuelve al estado previo de antes del ayuno (18,32). Por otro lado, Hecquetab et al indica cómo el consumo de gluten no influye en la permeabilidad intestinal de sujetos que padecen AR (18).

Microbiota intestinal

Composición

La composición taxonómica de los filos no llegaron a una conclusión y/o no se encontraron diferencias tal y como presentan Chu et al y Scher et al (22,28). Otros sí que destacaron una mayor abundancia de Proteobacterias (24,25) y Verrumicrobia (27) y/o disminución de Actinobacterias (24) y Firmicutes (25). El estudio Salem et encontró al filo Verrucomicrobia disminuido (24) y Vaahntovu a Firmicutes en abundancia (26).

A nivel de género los pacientes con AR en comparación con sujetos sanos presentaban elevadas bacterias como Lactobacillus, Ruminococcus (24,25), Staphylococcus, Bifidobacterium, Klebsiella, Enterococcus, Bilophila, Collinsella (22), Escherichia, Shigella (25), Streptococcus (22), Verrumicrobia (27) y menor de Roseburia (24,25), Prevotella (22,24,25), Blautia, Clostridium XVIII, Clostridium XIV(25), Bacteroides(24) y Faecalibacterium (22,24). Familias: disminución de Lachnospiraceae (25), Veillonellaceae (22) y mayor contenido de Enterobacteriaceae, Hyphomicrobiaceae, Halomonadaceae (25) y Clostridiaceae (24). En ART determinaron disminución de los géneros Clostridium XIV, Bacteroides (28) Faecalibacterium (22,28) pero un aumento de Prevotella (22,24) y mantenimiento de Streptococcus (22). Familias: disminución de Lachnospiraceae (28).

Vahtovuo et al encontró menor proporción de bacterias en ART en comparación con pacientes con fibromialgia (FM), como el género *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas* y *Prevotella* (26). Otro estudio, Chiang et al, mostró mayor abundancia del género *Akkermansia*, donde la presencia de AR activo y/o ACPA positivo contenían más. Dentro de Actinobacteria encontraron un aumento de *Collinsella* en pacientes con AR activa y/o FR positivo en comparación con los inactivos y/o negativos. En Firmicutes el orden Clostridiales se encontraba aumentado en pacientes con ACPA positivo en comparación con negativo además dentro de este, la especie *Blautia* se relacionó en los pacientes ACPA y/o FR positivos (27).

Diversidad

La presencia de diversidad α se hayó disminuida en aquellos pacientes con AR en comparación con individuos sanos tanto en dos estudios de revisión como en dos estudio transversales (22,24,25,27). Chu et al hizo referencia a ART que siguió la misma tendencia (22). Además, Chiang et al observó cómo tanto dentro del grupo con AR como comparado con sujetos sanos también había diferencias: entre pacientes con AR y sujetos sanos se encontraron menor proporción de diversidad en AR en estado activo-inactivo, anticuerpos positivos, FR negativo y ACPA positivo. En cambio, entre pacientes con AR se encontró diferencia en los anticuerpos positivos y negativos (27).

Por otro lado, la diversidad β también difería de los controles tal y como presentan los estudios mencionados con anterioridad (22,24,25,27). Chu et al también lo observó en pacientes con ART (22). Dentro del grupo con AR, tal y como presenta Chiang et al, la presencia del estado activo-inactivo, positividad-negatividad para FR y ACPA y niveles altos-bajos de citocinas proinflamatorias también difería de los controles. En cambio, la comparación entre personas con AR en función del estado de actividad, FR y ACPA no supuso diferencias (27).

Microbiota y su relación con citoquinas y linfocitos

Tres estudios observacionales, específicamente el de Chiang et al, Li et al y Kitamura et al, mostraron correlaciones de la microbiota con las citocinas proinflamatorias (25,27,29). Las personas con AR con niveles elevados de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina (IL) 6 o 17 presentaron proporciones más bajas de *Bifidobacterium* que aquellos con niveles más bajos, al contrario que ocurría con *Klebsiella* y *Enterobacteriaceae*. Niveles elevados de TNF- α o IL-6 presentaban proporciones más bajas de *Faecalibacterium* en cambio para IL-6 o IL17 supusieron más altas de *Euryarchaeota* y *Tenericutes*. Mayor cantidad de *Proteobacteria* en AR, específicamente *Gammaproteobacteria*, se correlacionó con niveles altos de TNF α y IL-17. En cuanto a la diversidad β se observó diferencia entre pacientes con niveles bajos o altos de TNF- α o IL17 mientras que diversidad α no halló diferencias (27). Las citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α e interferón α (IFN- α) se correlacionaron positivamente con *Pelagibacterium* pero negativamente con *Oxalabacter*, además la presencia de distintas especies de *Clostridium* (XIV Y XVIII) presentaron relación con niveles elevados de IL-2 y IL-10 respectivamente. Incluso niveles bajos de IL-2, IL-10, IL-17, TNF- α y IFN- γ tuvieron vínculo con la poca abundancia de *Bacteroidetes* (25). Finalmente el último estudio encontró relación positiva de los niveles de LBP en suero con IL-6 (29).

Solamente Li et al mostraron un nexo entre microbiota y linfocitos. Entre ellos se vio un vínculo negativo entre células T, B, T CD4+, T CD8+ y natural killer (NK) con géneros como *Blautia*, *Ruminococcus* y *Odoribacter* pero positivamente las células B con *Pelagibacterium*. En cuanto a

Th1, Th2, Th17 y Tregs ocurrió lo mismo en los 3 primeros géneros mencionados que a diferencia de Cloacibacillus y Cloacibacillus era positivo para Th2 y Th17 (25).

Modificación de las bacterias intestinales mediada por patrones alimentarios

Peltonen et al realizó 2 estudios, el primero que realizó tuvo una duración de 13 meses dónde se observó diferencias en las muestras fecales en relación a los AGCC de los pacientes entre una dieta vegana seguida de una lactovegetariana tanto al compararlo en el tiempo cómo entre ellas pero no tuvo lugar con la dieta control que era omnívora (33). El segundo estudio que realizó durante un mes estudió la influencia de una dieta vegana respecto a una omnívora, obteniendo los mismos resultados en las muestras que el primer estudio(31). La revisión de Wagenaar et al también incluyó los dos estudios anteriores y además un estudio cuyo seguimiento de 2 semanas de una dieta normo calórica y dieta mediterránea (mayormente vegetariana) supuso un incremento de Lactobacillus y Bifidobacterium en los pacientes con AR en comparación con ayunadores (23). Michaelsen et al investigó durante 2 meses la flora aeróbica (enterobacterias como Escherichia coli, Enterococcus, Lactobacillus y otras bacterias anaeróbicas,) y anaeróbica (Bifidobacterias, bacterias del grupo de Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas y Clostridia) de los pacientes que siguieron ayuno y dieta mediterránea, pero no halló diferencias significativas a lo largo de la intervención ni entre grupos (30).

Influencia de la composición microbiana/inmunoglobulinas en los aspectos clínicos

En ambos estudios de Peltonen se observaron diferencias significativas entre los grupos intervenidos y control, dónde en el año 1997 el grupo intervenido tuvo un aumento del índice de mejoría de la enfermedad y del biomarcador de enfermedad velocidad de sedimentación globular (VSG) (31) y en el 1994 el grupo intervenido experimentó una disminución del dolor (33). Wagenaar et al, aparte de incluir la actividad de la enfermedad de los estudios anteriores también mencionó los resultados de dos estudios con una duración de 2 semanas dónde se demostró en uno la reducción significativa de DAS28 y proteína C reactiva (PCR) mientras que en el otro no se redujo DAS28 de forma significativa (23). Michaelsen et al indicó que la actividad de la enfermedad se redujo desde el inicio del estudio hasta el final en ambos grupos con una mayor mejoría de DAS28 en los ayunadores frente a la dieta mediterránea (30).

Un estudio encontró relación no solo a través de los recuentos bacterianos sino también de los biomarcadores bacterianos con los índices de enfermedad y con los biomarcadores de AR. En cuanto al recuento bacteriano total de las bacterias intestinales estudiadas (Bifidobacterium, Lactobacillus y Staphylococcus) se relacionó positivamente con biomarcadores bacterianos LPS como capacidad neutralizadora de endotoxinas (ENC) pero negativamente con LPS sérico. En biomarcadores LPS el componente microbiano LBP sérico sí se relacionó positivamente con PCR y VSG, en cambio LPS en heces se correlacionó directamente con DAS28-VSG, DAS28-CRP, SDAI y CDAI (29).

Finalmente, en la actividad clínica no se encontró relación con Ig A secretora (IgAs) (30) pero se correlacionó inversamente con IgG (29), esta última hizo referencia a las escalas analógicas visual del paciente (pVAS), evaluador (eVAS) y dolor (dolorVAS).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión muestran como la composición bacteriana del tracto intestinal de los humanos que presentan AR difieren de los sujetos sanos, además dentro del grupo de pacientes que presentan esta patología también existen diferencias microbianas. A lo anterior se le suma las modificaciones que sufre la microbiota junto a su relación con el sistema inmune y la actividad clínica.

Este estudio obtuvo unanimidad en relación a la disminución de la diversidad tanto alfa como beta en pacientes con AR, ya sea temprana o crónica (22,24,25,27). Por otra parte, los resultados fueron inconsistentes en cuanto a filo ya que aunque algunos de los estudios sí observaron la presencia de algunos filos en común como Proteobacterias (24,25) y Actinobacteria(24), otros se contradijeron como es el caso de Verrumicrobia y Firmicutes. En Verrumicrobia Chiang et al (27) mostró aumento mientras que en Salem disminuyó (24), podría ser que este último tenga más credibilidad gracias a un mayor tamaño muestral y nivel de evidencia, en Firmicutes la diferencia es posible por la comparación con distintos sujetos, unos sanos (25) y otros con FM (26).

En referencia a los géneros/familias microbianos se determinaron alteraciones con diferencias y similitudes entre AR y ART que coincidieron en la disminución de Clostridium XIV (25,28) Bacteroides (24,28) y Faecalibacterium (22,24,28), Lachnospiraceae (25,28) mientras que en Prevotella y Streptococcus diferían, con un aumento (22,24,28) y sin diferencia en ART respectivamente al contrario que en AR (22). Un estudio que comparó a pacientes con ART y FM mostró diferencias y similitudes en determinados géneros. Estos datos dan lugar a pensar que en el inicio de la enfermedad ya se empieza a modificar la microbiota y además persiste durante la patología, aunque algunas de ellas sí puedan verse alteradas. Incluso es posible un vínculo microbiano con otras enfermedades como la FM (26).

La permeabilidad es un estado patológico, que hoy en día, se sabe que es predominante en las enfermedades autoinmunes por lo que la podemos identificar como un factor que tienen en común (2). Es por ello que determinadas enfermedades como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se han relacionado con la AR en algunos casos aunque este tema no sea objetivo de este estudio el dato es relevante para futuras investigaciones (24). Así pues, los resultados fueron controvertidos ya que en ½ de los estudios no hubo aumento pero en aquellos que sí encontraron un aumento muestran cómo está presente la permeabilidad antes y durante la AR (18).

En cuanto a la alimentación se supo que los pacientes con AR experimentan cambios en la flora fecal cuando se interviene con una dieta total o mayoritariamente vegetariana/vegana (23,31,33), incrementando taxones como Lactobacillus y Bifidobacterium (23). En contraposición otro estudio no halló diferencias en la flora fecal con ayuno ni con dieta mediterránea (30). La permeabilidad también se vio modificada con la alimentación, ya que con el ayuno esta mejoró; en cambio las dietas lactovegetarianas y el gluten no modificaron el estado previo a la intervención(18,32). Así pues, existe una posible relación entre la alimentación, flora y permeabilidad con una mejora en esta última gracias al ayuno, ya que tal y como indica el libro “Es la microbiota, idiota”(34), la presencia de determinadas sustancias poco tolerogénicas como es el caso de determinados componentes de los alimentos están en contacto continuo impidiendo la vuelta al equilibrio microbiano.

En relación a la actividad de la enfermedad cabe destacar la disminución de los índices y/o biomarcador de la enfermedad en ayuno y en dieta lactovegetariana/vegana (23,31,33), aunque cuando se ha estudiado ambas pautas de forma simultánea se ha obtenido una menor proporción de reducción en la dieta lactovegetariana/vegana (32). Michaelsen refuerza esta teoría en dónde se produjo disminución en ayuno y dieta mediterránea, aunque en menor proporción en esta última (30). Además, uno de los estudios de Wagenaar (23) no encontró reducción significativa pero en cambio otro estudio que siguió la misma dieta sí lo mostró pudiendo suponerse dos cosas: aquel estudio en el que no se produjo reducción se debió a el bajo tamaño muestral o bien que en ambas intervenciones se produjo reducción pero en menor medida tras el seguimiento de la dieta mediterránea.

La composición de la microbiota y su diversidad tiene cierta relación con el sistema inmunitario tal y como presentan algunos estudios. Si bien es cierto que la presencia de determinadas especies como las mencionadas a continuación *Faecalibacterium* y *Clostridium* modulan la inmunidad gracias a la producción de butirato (2), también hay que tener en cuenta la relación positiva o negativa con mecanismos celulares y humorales de la inmunidad innata y adaptativa, como es el caso de los linfocitos T, B y los anticuerpos (25). Cabe destacar que los anticuerpos marcaron una diferencia en la diversidad tanto comparando pacientes con AR entre ellos como con grupo saludable, e incluso también en géneros microbianos como *Blautia*, *Collinsella* y *Clostridiales* (27), lo que sugiere una posible relación entre el sistema inmunitario-microbiota-diversidad.

Determinadas citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, 17 (proinflamatorias) y IL-4, IL-10 (antiinflamatorias) se relacionaron con una mayor o menor cantidad de determinados taxones como sugieren Chiang et al y Li et al (25,27). Los géneros *Klebsiella* y *Faecalibacterium* presentes en AR y/o ART en este estudio y la diversidad β han mostrado vínculo con las citocinas proinflamatorias (27). La existencia de la proteína de fase aguda LBP también tuvo relación con estos parámetros proinflamatorios (29) por lo que es posible que la microbiota module la inflamación. Además, es curioso que dentro del mismo filo y/o género se observan distintos comportamientos en relación a las citocinas como por ejemplo en el filo Proteobacteria de forma positiva con *Klebsiella* (27) y *Pelagibacterium* (25) pero negativamente con *Oxalobacter* (25) en cambio, en el género *Clostridium* XIV y XVIII se vincularon con citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias respectivamente (25) por lo que es posible que no existan un patrón taxonómico exacto de inflamación.

La ciencia muestra cómo la presencia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (23,29), bacterias que se han encontrado tras el seguimiento de una dieta lactovegetariana, se caracterizan por su capacidad ENC pero en su ausencia inducen LPS sérico (29), pudiendo ser esta una de las explicaciones por las que se encuentran vinculados con una baja actividad gracias a niveles bajos de citocinas proinflamatorias (27). Además, la presencia de LPS o LBP en heces o sangre indican la modulación de los índices y/o biomarcador de la enfermedad (29). Chiang et al también mostro como bacterias del tipo *Akkermansia* y *Collinsella* se encontraban en AR activa. Incluso se encontró diferencias en la diversidad en función del estado activo o inactivo (27). No obstante, el vínculo de la Ig con la actividad clínica no fue del todo clara ya que no se relacionó o se encontró disminuida (29,30) cuando las enfermedades inflamatorias se caracterizan por niveles elevados de estos anticuerpos. Así pues, de este modo concluimos que determinadas bacterias y la diversidad puede llegar a estar implicadas en la actividad de la AR.

Aun obtenidos estos resultados resulta conveniente mencionar que el tamaño muestral de los estudios es pequeño y los estudios experimentales se han realizado en período corto de tiempo. Además, al no limitar un período de tiempo la clasificación de la AR se ha podido realizar con los criterios de 1987 o 2010. La mayoría de ellos cuentan con un mayor porcentaje de pacientes del sexo femenino y de mediana edad por lo que trasladar estos datos al sexo masculino y a edades más tempranas no sería conveniente. No se ha tenido en cuenta posibles factores que puedan intervenir en los resultados como es la medicación empleada.

CONCLUSIÓN

El estado de equilibrio de la microbiota intestinal en los pacientes con AR necesita mayor investigación, aunque se puede afirmar que en aquellos casos en los que se manifiesta una alteración, esta empieza a presentarse antes de la enfermedad y se mantendrá durante el transcurso de la misma; tal y como muestra el estado de permeabilidad intestinal y la presencia de determinadas bacterias intestinales antes y durante la AR. Este desequilibrio se caracteriza por la poca riqueza en la diversidad microbiana, dónde diferentes filos microbianos cuentan con determinados géneros y/o familias bacterianas asociadas a esta enfermedad.

El tipo de alimentación se comprueba que es un elemento clave en los cambios en la microbiota y en la permeabilidad intestinal. En el ayuno podemos afirmar que no existen cambios microbianos intestinales y que la permeabilidad mejora. Al contrario, en el seguimiento de dietas total o mayormente basadas en vegetales si se ha comprobado que la permeabilidad no mejora, pero necesitamos más estudios en relación con los cambios bacterianos tras la ingesta de estos patrones alimentarios.

Sin embargo, no se ha encontrado de qué forma la microbiota influye en el sistema inmune pero si se ha visto una relación de la diversidad, bacterias y/o componentes microbianos presentes en el sistema intestinal con los factores inmunológicos.

Aunque se constatan alteraciones en la microbiota en pacientes con AR no se ha podido determinar si son la causa o efecto de la enfermedad, pero si se ha comprobado la modificación del curso de la enfermedad a través de la dieta y la microbiota.

ANEXO

Anexo 1: Criterios de clasificación AR

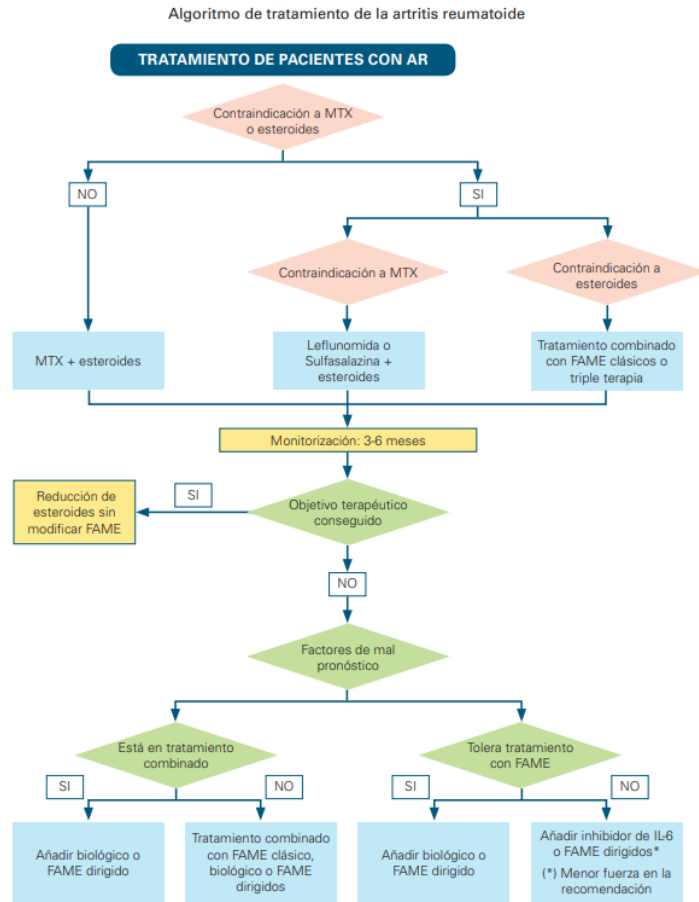
Criterios 1987	Criterios 2010
Para AR evolucionada <ul style="list-style-type: none"> - Envaramiento matinal > 1 hora - Artritis en 3 o más articulaciones - ≥ 3 articulaciones con derrame articular o tumefacción de tejidos blandos - Compromiso de articulaciones de la mano - Artritis simétrica - Compromiso bilateral ≥ 1 articulaciones - Nódulos reumatoideos - Factor reumatoideo positivo en suero - Signos radiográficos 	Para AR temprana <ul style="list-style-type: none"> - Presentar al menos 1 articulación inflamada, la cual no pueda ser explicada por otra enfermedad - Puntuación ≥ 6 en el sistema de puntuación y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas

Anexo 2: Sistema de puntuación

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
<i>Reactantes de fase aguda</i>	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Anexo 3: Algoritmo tratamiento



AR: Artritis reumatoide; MTX: metotrexato; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Anexo 4: Nivel de evidencia

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

BIBLIOGRAFÍA

1. 13.- Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento.pdf [Internet]. [citado 21 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://r.diauaemex.com/pdf/2018/julio/13.-%20Artritis%20reumatoide,%20epidemiolog%C3%ADa,%20fisiopatolog%C3%ADa,%20criterios%20diagn%C3%B3sticos%20y%20tratamiento.pdf>
2. Wolter M, Grant ET, Boudaud M, Steimle A, Pereira GV, Martens EC, et al. Leveraging diet to engineer the gut microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2021;18(12):885-902.
3. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett.* 17 de noviembre de 2014;588(22):4244-9.
4. Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER), Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con artritis reumatoide [Internet]. Madrid; 2019. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/03/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
5. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio sanitario. 2018;14(2).
6. Nancy Garrick DD. Artritis reumatoide [Internet]. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. NIAMS; 2014 [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/artritis-reumatoide>
7. Artritis reumatoide: actualización en conceptos fisiopatológicos [Internet]. [citado 15 de febrero de 2022]. Disponible en: https://reumatologia.org.ar/recursos/revistas_online/autoinmunidad_vol5_n15_2020.pdf#page=20
8. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 1 de marzo de 2011;6:33-7.
9. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin.* 1 de marzo de 2011;6:12-5.
10. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 3 de abril de 2020;9(4):880.
11. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 7 de agosto de 2015;21(29):8787-803.
12. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10 de enero de 2019;7(1):14.
13. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* enero de 2020;17(20):7618.

14. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de agosto de 2021;44(7):519-35.
15. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C, Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. enero de 2018;110(1):51-6.
16. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 28 de septiembre de 2017;5(4):e1373208.
17. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. junio de 2020;30(6):492-506.
18. Hecquet S, Totoson P, Martin H, Prati C, Wendling D, Demougeot C, et al. Intestinal permeability in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. agosto de 2021;51(4):712-8.
19. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 1 de enero de 2012;3(1):4-14.
20. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. junio de 2016;16(6):341-52.
21. OCEBM Levels of Evidence — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
22. Chu XJ, Cao NW, Zhou HY, Meng X, Guo B, Zhang HY, et al. The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2 de marzo de 2021;60(3):1054-66.
23. Wagenaar CA, van de Put M, Bisschops M, Walrabenstein W, de Jonge CS, Herrema H, et al. The Effect of Dietary Interventions on Chronic Inflammatory Diseases in Relation to the Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients*. 15 de septiembre de 2021;13(9):3208.
24. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J*. octubre de 2019;7(8):1008-32.
25. Li Y, Zhang SX, Yin XF, Zhang MX, Qiao J, Xin XH, et al. The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2021;2021:6665563.
26. Vahtovuo J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. agosto de 2008;35(8):1500-5.
27. Chiang HI, Li JR, Liu CC, Liu PY, Chen HH, Chen YM, et al. An Association of Gut Microbiota with Different Phenotypes in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 24 de octubre de 2019;8(11):E1770.

28. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*. 5 de noviembre de 2013;2:e01202.
29. Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, Fukai R, Uda S, Abe C, et al. Oral and Intestinal Bacterial Substances Associated with Disease Activities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Clinical Study. *J Immunol Res*. 2022;2022:6839356.
30. Michalsen A, Riegert M, Lüdtke R, Bäcker M, Langhorst J, Schwickert M, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complement Altern Med*. 22 de diciembre de 2005;5:22.
31. Peltonen R, Nenonen M, Helve T, Hänninen O, Toivanen P, Eerola E. Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet. *Br J Rheumatol*. enero de 1997;36(1):64-8.
32. Sundqvist T, Lindström F, Magnusson KE, Sköldstam L, Stjernström I, Tagesson C. Influence of fasting on intestinal permeability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1982;11(1):33-8.
33. Peltonen R, Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Tuominen J, Toivanen P, Førre O, et al. Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet. *Br J Rheumatol*. julio de 1994;33(7):638-43.
34. Arponen S. ¡Es la microbiota, idiota! 1.^a ed. Barcelona: Alienta; 2021. 264 p.