



---

# Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

2022-2023

**“EFECTO DE LA ALIMENTACIÓN EN LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

**Autora:** Beatriz Aguilera De La Peña

**Tutora:** Sara Cuesta Sancho

## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
1. ARTRITIS REUMATOIDE .....	7
i. Definición y síntomas .....	7
ii. Epidemiología de AR .....	7
iii. Etiología.....	7
iv. Diagnóstico.....	8
v. Tratamiento.....	9
2. DIETA .....	10
i. Antiinflamatoria/Mediterránea .....	10
ii. Dieta ovolactovegetariana y vegana .....	11
iii. Otras.....	11
iv. Omnívora.....	11
3. MICROBIOTA .....	12
i. Composición.....	12
ii. Funciones .....	13
iii. Sistema inmune.....	13
iv. Modulación .....	14
JUSTIFICACIÓN .....	15
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
1. Estrategia de búsqueda .....	16
2. Criterios de selección .....	16
3. Evaluación de la calidad .....	16
RESULTADOS .....	17
a. Composición de la microbiota y alteraciones en AR .....	18
b. Tipos de dietas y modificaciones de la microbiota .....	21
c. Alteraciones de la microbiota ante distintos tipos de dietas en pacientes con AR .....	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES .....	34
ANEXOS .....	35
ANEXO 1- Criterios 2010 ACR/EULAR .....	35

ANEXO 2- REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS .....	36
ANEXO 3- EXPERIMENTALES Y OBSERVACIONALES .....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	41

## RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide es un trastorno crónico, sistémico, autoinmune de etiología desconocida, que afecta a un 0,24% de la población mundial (aproximadamente 19 millones de personas), con un riesgo aumentado en mujeres. Se sabe que la interacción genética, ambiental y de inmunidad produce una desregulación autoinmune e inflamación sinovial, que si no se diagnostica y se trata a tiempo conduce a un estado de discapacidad y disminución en la calidad de vida. Es por ello por lo que se estudia la relación de la artritis reumatoide con factores ambientales como la microbiota y la alimentación, así como el efecto que puede tener en la disminución de la actividad de la enfermedad, gracias al papel antiinflamatorio de algunos patrones dietéticos junto con posibles cambios en el microbioma con efectos en los marcadores inmunológicos y en la actividad de la enfermedad.

**Material y métodos:** Búsqueda en bases de datos especializadas (Pubmed, Cochrane y UpToDate), donde se han incluido ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2013 y el 2023, a excepción de un artículo del 1994.

**Resultados:** El trabajo se ha basado en los resultados de 15 estudios (6 revisiones sistemáticas, 6 observacionales y 3 experimentales), de los cuales 6 estudiaban el efecto de la microbiota en pacientes con artritis reumatoide, 5 definían la modulación de la microbiota con distintos tipos de dietas, y los 4 últimos versaban sobre la alimentación en artritis reumatoide. De manera resumida, los pacientes con artritis reumatoide presentan una disminución de la diversidad bacteriana en comparación con sujetos sanos, con taxones específicos de la enfermedad. La alimentación es capaz de modular la composición bacteriana tanto en sujetos sanos como con artritis reumatoide, ejerciendo un efecto en la reducción de la actividad de la enfermedad.

**Conclusión:** Existe un vínculo entre la disbiosis intestinal y la patogenia de la artritis reumatoide, pudiendo ser la alimentación un tratamiento para la modulación de la composición de la microbiota, disminución inflamatoria y consiguiente mejora de la enfermedad.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, alimentación, microbiota, disbiosis, permeabilidad intestinal, dieta mediterránea.

## **ABSTRACT**

**Background:** Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, autoimmune disorder of unknown etiology, which affects 0.24% of the world population (approximately 19 million people) with an increased risk in women. It is known that the interaction of genetics, environment and immunity produces autoimmune dysregulation and synovial inflammation, which if not promptly diagnosed and treated, can lead to disability and decline in quality of life. That is why the relationship between rheumatoid arthritis and environmental factors such as microbiota and diet is being studied, as well as the effect which could produce on the reduction of the activity of the disease, thanks to the antiinflammatory role of some dietary patterns, besides possible changes in the microbiome with effects on immunological markers and disease activity.

**Methods:** Search was conducted in specialized databases (Pudmed, Cochrane and upToDate), including clinical trials, observational studies, systematics reviews and meta-analyses published between 2013 and 2023, with the exception of one article published in 1994.

**Results:** This research was based on the results of 15 studies (6 systematic reviews, 6 observational and 3 experimental studies), of which 6 studied the effect of the microbiota in patients with rheumatoid arthritis, 5 defined the modulation of the microbiota with different types of diets, and the remaining 4 discussed the role of diet in rheumatoid arthritis. In summary, patients with rheumatoid arthritis showed a decreased bacterial diversity compared to healthy subjects, with specific taxa associated with the disease. Diet has the ability to modulate the bacterial composition both in healthy subjects and rheumatoid arthritis patients, exerting an effect in reducing disease activity.

**Conclusion:** There is a link between intestinal dysbiosis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis, and diet may act as a treatment for modulating the composition of the microbiota, reducing inflammation and consequently improving the symptoms of the disease.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, diet, microbiome, dysbiosis, gut permeability, mediterranean diet.

## GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

**AA:** Ácido Araquidónico

**ABVD:** Actividades básicas de la vida diaria

**ACPA:** Anticuerpos Antiproteínas  
citrulinadas

**AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos

**AOVE:** Aceite de oliva virgen extra

**AR:** Artritis Reumatoide

**ART:** Artritis Reumatoide temprana

**DAS28:** Recuento de 28 articulaciones  
inflamadas

**DHA:** Ácido docosahexaenoico

**EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal

**EPA:** Ácido Eicopentaenoico

**ESR:** Tasa de sedimentación eritrocítica

**FARME:** Fármacos Antirreumáticos

**FR:** Factor Reumatoideo

**HAQ:** Cuestionario de evaluación de salud

**HLA:** Antígenos leucocitarios humanos

**Ig:** Inmunoglobulina

**IL:** Interleucina

**IMID:** Enfermedades inflamatorias crónicas  
originadas por alteraciones del sistema  
inmunológico.

**LBP:** Proteína de unión a lipopolisacáridos

**LPS:** Lipopolisacárido

**MCP-1:** Proteína quimioatrayente de  
monocitos 1

**MTX:** Metrotexato

**PCR:** Proteína C reactiva

**SJC:** Recuento de articulaciones inflamadas

**TH:** Linfocito T helper

**TJC:** Número de articulaciones débiles

**TJs:** Uniones estrechas intercelulares  
epiteliales

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alpha

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

## **INTRODUCCIÓN**

### **1. ARTRITIS REUMATOIDE**

#### **i. Definición y síntomas**

La artritis Reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico, sistémico, autoinmune de etiología desconocida que produce inflamación de las articulaciones sinoviales. Si no se diagnostica y se controla a tiempo se produce una erosión del cartílago y el hueso, produciendo deformidades articulares (1)

Los síntomas que más predominan son el dolor, la rigidez y la inflamación articular, sobre todo en las articulaciones de las extremidades (manos, pies y muñecas), que conducen a una disminución de la fuerza prensil y discapacidad marcada (2).

La inflamación sistémica en AR se asocia con mialgia prominente, fatiga, febrícula, pérdida de peso y depresión. Las personas con la enfermedad tienen más riesgo de sufrir cualquier evento cardiovascular y de otras comorbilidades graves como infección, insuficiencia renal, linfoma, depresión, úlcera gastroduodenal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y neoplasias malignas sólidas (1).

#### **ii. Epidemiología de AR**

La prevalencia mundial de AR se estima entre un 0,24% según el estudio Global Burden of Disease de 2010 (3). Es importante destacar el riesgo aumentado de desarrollar AR que tienen las mujeres respecto a los hombres, siendo el doble en el sexo femenino con un 3,6 % de riesgo, respecto a un 1,7 % en varones (3). En cuanto a España, el estudio publicado por el Ministerio de Sanidad sobre enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID), estima una prevalencia del 1,07% (4). La epidemiología varía dependiendo de la zona y grupos de población. En Estados Unidos y países del norte de Europa suele ser más alta, teniendo una prevalencia entre 0,5-1% y una incidencia de 40 por cada 100000 personas (3). Además, la incidencia y prevalencia es mucho mayor en poblaciones de nativos americanos de Pima, con tasas hasta 10 veces más altas que otros grupos (3).

#### **iii. Etiología**

La AR es una enfermedad de etiología desconocida, que parece tener una base genética y epigenética, junto con una clara influencia ambiental. La interacción de estos factores conduce a la desregulación autoinmune, produciéndose una respuesta inmunitaria celular y humoral causando la aparición de autoanticuerpos: factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra proteínas modificadas (AMPA); citrulinación (ACPA), carbamilación (aCarP) y acetilación (AAPA)), y la migración de linfocitos T y B hacia el sinovio, así como de macrófagos y monocitos, propios del sistema inmune innato. La migración de células inmunitarias produce

una hiperplasia sinovial conduciendo a un proceso inflamatorio en donde participan citocinas inflamatorias y metabolitos del ácido araquidónico (AA) (5).

Hay variaciones genéticas con HLA MHC II no particulares que se relacionan con AR. La predisposición genética más fuerte para la AR se asocia con la herencia de HLA con alelos HLA-DRB1 que especifican para una secuencia de aminoácidos conocida como "epítipo compartido" (SE) dentro de la hélice alfa de la cadena beta de HLADR. Esta asociación se da en sujetos con ACPA+, mientras que los sujetos con ACPA- no se vinculan generalmente a ninguna alteración genética. Así mismo, otros genes no HLA implicados son PTPN22 o STAT4 (5)(10).

El factor genético, ha sido demostrado en estudios entre gemelos monocigóticos, siendo la concordancia de 12-15%, frente a la prevalencia de 1% en poblaciones consanguíneas. Los cálculos de heredabilidad a nivel general alcanzan el 66% (2,5), dejando un porcentaje importante a factores ambientales que pueden estar involucrados, como factores dietéticos, exposición a microorganismos infecciosos y no infecciosos (microbiota), tabaquismo, polvo, contaminación ambiental... (5)

#### **iv. Diagnóstico**

Anteriormente se utilizaban los criterios ACR 1987 para distinguir los pacientes con AR establecida de aquellos que padecían otras inflamaciones articulares. La falta de sensibilidad para identificar pacientes con AR preclínica y el cambio en el escenario de la AR llevó a crear los criterios establecidos en 2010 por ACR/EULAR (Colegio Americano de Reumatología y Liga Europea contra el Reumatismo), en los que se recogen una serie de características clínicas con el objetivo de clasificar a pacientes con AR temprana o de larga evolución e iniciar un tratamiento lo antes posible (2,6,7)

Estos criterios recogen cuatro dominios; la afectación articular, anomalía serológica (FR y ACPA), reactantes de fase aguda elevados (VSG y PCR) y duración de síntomas, que se puntuarán teniendo que obtener como mínimo una total de 6 puntos (Anexo 1). Como excepción, si las imágenes muestran erosión, se clasificaría directamente (6,7).

Una de las diferencias entre los criterios ACR 1987 y ACR/EULAR 2010, es el descubrimiento del anticuerpo ACPA (7). Este anticuerpo, se está utilizando mucho en el diagnóstico ya que podrían detectarse en el suero hasta 14 años antes del desarrollo de la enfermedad (5-7).

Se han identificado otras fases en la progresión de AR antes de la AR preclínica que reúne criterios de diagnóstico: I) Riesgo génico; II) Riesgo génico con autoinmunidad (ACPA/FR); III) Riesgo génico con autoinmunidad y artralgia (sin sinovitis); IV) Artritis indiferenciada; V) AR temprana (reúne criterios) (2,6). Esto muestra que hay pacientes que aunque no reúnen criterios ACR 2010, podrían padecer AR (6). Por ello, se están estudiando otras formas de diagnóstico para identificar fases presintomáticas de AR como el uso de biofluidos y/o tejidos, así como la identificación de marcadores moleculares basados en proteínas, ADN o ARN (2,5,6).



## v. Tratamiento

Una vez se ha diagnosticado la AR, el objetivo del tratamiento farmacológico es remitir o disminuir la actividad de la enfermedad (8). Se sabe que hay una “ventana de oportunidad” temprana para el beneficio óptimo del tratamiento con FARME, habiendo mayor discapacidad en aquellos pacientes a los que se les retrasa el tratamiento (8).

Dentro de los fármacos utilizados, distinguimos los FARME no biológicos, biológicos y sintéticos (2,8). Se comienza con monoterapia de FARME, generalmente con metotrexato (MTX). Tras 3-6 meses de monoterapia, en caso de no lograr remisión de la enfermedad o bajar la actividad de la misma, se opta por una terapia combinada con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o glucocorticoides. Estos últimos, no se emplean para disminuir la actividad de la enfermedad, si no para controlar la sintomatología o como analgésicos para aliviar el dolor (2,8).

**Dentro de los tratamientos no farmacológicos**, la intervención de un equipo multidisciplinar permite aumentar la calidad de vida del paciente a nivel funcional, físico, emocional y social, evitando que se vean afectadas las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)(9). Los programas de educación e intervención psicosocial dan información y consejos al paciente para que este pueda adaptarse lo mejor posible y se sienta apoyado en el proceso, reduciendo así la probabilidad de depresión y discapacidad (9). El ejercicio físico, la fisioterapia y la terapia ocupacional, se centran en mejorar y mantener la función articular y el ejercicio dinámico para evitar la atrofia y debilidad muscular, y reducir la actividad de la enfermedad, la inflamación, el dolor y la fatiga (9,10). En ocasiones, sobre todo cuando no funcionan los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, se opta por la intervención quirúrgica de sinovectomía, sustitución articular y reconstrucción tendinosa (10).

Un estado nutricional óptimo junto con un peso saludable permite una mejora en la función física y calidad de vida. La alimentación, debe tenerse en cuenta en el tratamiento de la AR por el papel de algunos nutrientes en la disminución de la inflamación, pudiendo modular y mejorar la eficacia del tratamiento farmacológico. Además, juega un papel muy importante en la modulación de la microbiota, pudiendo modificar la composición microbiana asociada con la artritis reumatoide (9,10). Es importante tener en cuenta que la AR se asocia con una ingesta dietética deficiente debido a las interacciones de los medicamentos con la mucosa gastrointestinal, que produce alteración del gusto, xerostomía, anorexia orgánica y disfagia debido a la sequedad ocasionada, así como afectación en la digestión y absorción de nutrientes. Además, el metabolismo en la AR se caracteriza por un elevado consumo de energía en reposo, y catabolismo proteico que lleva a atrofia muscular y una masa celular baja, contribuyendo a un incremento de la masa adiposa. La rigidez y tumefacción debidas a la inflamación conducen a una vida sedentaria produciendo ganancia de tejido adiposo, carga añadida a las articulaciones inflamadas que soportan el peso (10).

## 2. DIETA

Se han estudiado diferentes abordajes nutricionales en pacientes con AR por el efecto que pueden tener en la disminución de la actividad de la enfermedad, gracias al papel antiinflamatorio de algunos patrones dietéticos que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes (10). Además, el efecto de la alimentación sobre la enfermedad se debe también a los cambios en el microbioma con efectos secundarios en los marcadores inmunológicos y metabólicos del huésped, y con ello, en la actividad de la enfermedad (11).

### i. Antiinflamatoria/Mediterránea

La dieta antiinflamatoria se centra en elegir alimentos frescos con la mayor calidad posible y conocidos por su efecto en la reducción de la inflamación. Entre ellos destacan las frutas, verduras y cereales integrales, así como alimentos que contienen grasas y proteínas de calidad; pescados, frutos secos, aguacate, aceite de oliva virgen extra (AOVE) y carne magra; y especias como curry, jengibre, cúrcuma y romero (10,12). Esta alimentación, tiene su base en la dieta mediterránea, conocida por el consumo de AOVE, así como frutas, verduras, cereales integrales, frutos secos, semillas, pescado y legumbres, ingesta moderada de huevos, carnes magras y lácteos (10,12,13). Es clave en ambos patrones, la reducción de alimentos proinflamatorios como son los ultra procesados, comida rápida, harinas refinadas, un consumo limitado de carne rojas y procesadas, bebidas azucaradas y sal (12,13).

La dieta antiinflamatoria y la dieta mediterránea destacan por su contenido en antioxidantes, polifenoles y fitoquímicos, presentes en frutas y verduras, que tienen como principal función captar radicales libres, función beneficiosa teniendo en cuenta el estado de estrés oxidativo en AR (10,12). Así como las vitaminas C y E que contienen, protegen las articulaciones frente al daño celular (12). Así mismo, destacan por su contenido en fibra tanto; insoluble, presente en cereales integrales, frutas y verduras que retrasa el vaciado gástrico, la absorción de nutrientes y reduce el índice glucémico; como la fibra soluble presente en frutas y legumbres que es utilizada por las bacterias de nuestro microbiota intestinal para obtener ácidos grasos de cadena corta (AGCC), fuente de energía para los enterocitos contribuyendo en la salud gastrointestinal (12).

Uno de los principales motivos por los que se utilizan estas dietas en AR, es debido al contenido en grasas saludables que contienen, entre ellos el aceite de oliva virgen extra, que se asocia con una reducción de tromboxano 2 (TXB2) y leucotrieno B4 (LTB4) que permite la reducción inflamatoria (10). Además, una correcta proporción entre ácidos grasos poliinsaturados omega 3; ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA): y  $\omega 6$ ; ácido araquidónico (AA), permite que el EPA compita con el AA en la producción de eicosanoides en la membrana plasmática, antagonizando los efectos proinflamatorios de los eicosanoides producidos por el AA (10,12). En AR se recomienda una ingesta de productos presentes en la dieta mediterránea, disminuyendo el consumo de AA y aumentando el consumo de EPA y DHA provenientes de pescados y semillas, siendo un candidato en la disminución inflamatoria (10).

## **ii. Dieta ovolactovegetariana y vegana**

La alimentación vegetariana se centra en una ingesta de alimentos basada en alimentos de origen vegetal, en donde se incluyen verduras, frutas, cereales, semillas, frutos secos y legumbres, excluyendo o moderando la ingesta de productos de origen animal (11,12,14). Hay muchos tipos de dietas basadas en estos patrones, pero las más estudiadas y utilizadas en la artritis reumatoide son la alimentación ovolactovegetariana y vegana (10,12,14). La diferencia entre ambas es que en la alimentación ovolactovegetariana, se incluye la ingesta de lácteos y huevos, excluyendo la de pescados y carnes; mientras que, en la alimentación vegana, se excluye el consumo de todo alimento proveniente de origen animal: carnes, pescados, lácteos, huevos y miel (14). Estos patrones, destacan por su alto contenido en fibra, carotenoides, fitoquímicos, antioxidantes y polifenoles, que promueven la salud del individuo, así como una menor ingesta en grasas saturadas y colesterol (11,13,14). El efecto prebiótico de la fibra permite un aumento de AGCC contribuyendo a la salud intestinal y con efectos antiinflamatorios (11,13,14).

Los aspectos desfavorables de estos patrones de alimentación son un aporte insuficiente de vitaminas del grupo B, sobre todo B12, vitamina D, Fe<sup>2+</sup>, ácidos grasos Omega 3 (EPA y DHA), calcio, hierro, yodo, selenio y zinc (14). Los individuos que optan por estos patrones alimentarios deben estar educados para poder cumplir las calorías, macro y micronutrientes que necesitan acorde a su edad y estado metabólico (14).

## **iii. Otras**

Otra dieta utilizada en AR es la dieta sin gluten, por la posible inmunorreactividad a los antígenos alimentarios (10,11). El gluten, es una proteína que encontramos en cereales como el trigo, centeno o cebada, que se suele emplear en pacientes con enfermedad celiaca o sensibilidad al gluten no celiaca (10,11,15). Se sospecha el papel del gluten en la patogenia de la enfermedad, debido a los loci genéticos de susceptibilidad para la enfermedad celiaca, muchos en común con AR (11). Otras dietas que se han visto utilizadas en AR con el objetivo de reducir la actividad de la enfermedad, son las dietas cetogénicas y de ayuno (10,11).

## **iv. Omnívora**

La sociedad actual basa su alimentación en una dieta omnívora influida por un patrón occidental basado en un consumo alto de productos de origen animal, así como alimentos de baja calidad nutricional en los que destaca la carne roja, bebidas azucaradas, harinas refinadas, sal añadida, azúcares simples añadidos, comida rápida y alimentos ultra procesados (12,13). A este patrón, le falta el consumo de frutas, verduras y grasas saludables que definiría una alimentación omnívora variada (13). Estos alimentos están relacionados con un peor estado de salud caracterizado por un alto contenido en grasas saturadas, grasas trans, colesterol y energía, y a la inversa, una baja ingesta de fibras dietéticas y ácidos grasos poliinsaturados (12,13).

### 3. MICROBIOTA

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo formado por bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoos que colonizan la piel, vagina y aparato digestivo, entre otros, estableciendo una relación de simbiosis con el huésped (16,17). El microbioma, en cambio, es el conjunto de todos los genes de los microorganismos que forman parte de nuestra microbiota, que constituyen  $8 \times 10^6$  genes frente a los 25000 que poseemos los humanos (16).

#### i. Composición

La colonización microbiana y el desarrollo de la microbiota intestinal comienza en el parto y depende de factores como el tipo de parto, lactancia, infecciones, exposición a antígenos, medicamentos, alimentación inicial, estilo de vida, entre otros (16,17). Las primeras fases de colonización son cruciales para el desarrollo del sistema inmunitario y homeóstasis del individuo (16,17). Al principio de la vida, el sistema inmunitario del huésped y la microbiota interactúan en una “ventana de oportunidad”, pudiendo tener efectos duraderos en una serie de sistemas inmunitarios que respaldan la homeostasis inmunitaria y aumentan la susceptibilidad a enfermedades inflamatorias e infecciosas a lo largo de la vida (28).

Debido a las condiciones de pH, secreciones gastrointestinales y motilidad intestinal, la composición de la microbiota varía a lo largo del sistema digestivo (16). El colon es la zona donde habita el mayor número de bacterias, siendo aproximadamente 100000 millones de ellas, principalmente anaerobias estrictas (16). La mayor parte de las bacterias intestinales pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, mientras que *Actinobacterias* y *Proteobacteria* se encuentran en menor proporción (12)(13). Las bacterias que más destacan a nivel de género; son del filo *Bacteroidetes*: *Bacteroides* y *Prevotella*; del filo *Firmicutes*: *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium*; y del filo *Actinobacterias*: *Bifidobacterium* (16,17). Además de las bacterias, es alta la proporción de hongos, mohos y levaduras que forman parte de nuestra microbiota, entre ellos especies como *Candida*, *Saccharomyces* y *Cladosporium* (16).

Aunque cada individuo contiene una composición distinta, pueden distinguirse una serie de patrones que se repiten en distintos individuos. Estos patrones se denominan enterotipos, estados internos de simbiosis entre los distintos miembros de la comunidad microbiana. Los que tienen enterotipo 1, dominan los *Bacteroides*; en el enterotipo 2 domina *Prevotella*; y en el enterotipo 3 *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*. Estos enterotipos están condicionados por factores como la alimentación (17).

## **ii. Funciones**

La microbiota intestinal se adapta a las condiciones del huésped estableciendo una relación de comensalismo y mutualismo, en la que proporciona funciones beneficiosas al individuo, entre las que destacan la función inmunoreguladora, protectora y metabólica (16). El eje microbiota- intestino- cerebro, justifica la acción de las bacterias en el sistema nervioso; funciones cognitivas, estado de ánimo y comportamiento (16,17).

Las bacterias ejercen un papel fundamental en la digestión y regulación metabólica del huésped, presentando un papel fundamental en el aprovechamiento de nutrientes que no pueden ser degradados por las enzimas (16). Principalmente el proceso más destacable es la fermentación de hidratos de carbono complejos, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato, acetato y propionato (16,17). Dentro de estos AGCC, destaca sobre todo el butirato, que es la principal fuente de energía de los enterocitos ejerciendo una función directa en la inmunomodulación y mantenimiento de la salud intestinal (16,17). Además, tiene la capacidad de transformar compuestos dietéticos inactivos en moléculas bioactivas, como las vitaminas del complejo B y la vitamina k (16,17).

Cabe destacar la función protectora de la microbiota gracias a los péptidos antimicrobianos que las bacterias comensales producen, regulando la invasión y colonización de microbios patógenos (16,17). Así mismo, regulan la expresión de genes que codifican la mucina, capa de moco que recubre los enterocitos y protege la barrera intestinal (17).

## **iii. Sistema inmune**

Las bacterias comensales, interactúan con el sistema inmunológico a través de varios mecanismos importantes para suprimir la respuesta inflamatoria y promover la tolerancia inmunológica (17). Interactúa tanto con células del sistema inmunitario innato, como adaptativo; células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y B, etc. ejerciendo una acción inmunoreguladora (18).

La microbiota intestinal, contribuye a fortalecer la función de la barrera intestinal, primera línea de defensa del SI, influyendo en la proliferación y mantenimiento de las uniones estrechas intercelulares epiteliales (TJs) (18). Estas TJs, mantienen la integridad de la membrana intestinal gracias a moléculas como zónula occludens (ZO-1), que sirven de gancho para mantener la permeabilidad (18). Las uniones estrechas se regulan al alza en respuesta a señales microbianas y a su vez fomenta el fortalecimiento de la barrera epitelial (18). Si se producen cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota, se puede romper la integridad de la barrera del intestino, así como la función inmunitaria de la mucosa, permitiendo una mayor exposición de las células inmunitaria a los antígenos y metabolitos microbianos provocando una respuesta inmunitaria exagerada (18).

#### iv. Modulación

La perturbación del microbioma intestinal pueden producirse bajo la influencia de ciertos factores ambientales (antibióticos, la dieta, cambios geográficos) que causan una pérdida de equilibrio entre microbiota y huésped, produciéndose una propagación sistémica de microorganismos comensales, susceptibilidad a la invasión patógena, y respuestas inmunitarias aberrantes (18). Por ello, la modulación de la microbiota intestinal se está convirtiendo en un objetivo de investigación para la mejora de la salud humana (28).

En concreto la alimentación, además de ser esencial para la salud humana, tiene gran influencia en dicha variación, teniendo como objetivo incrementar la diversidad microbiana y la producción de AGCC (18). Los enterotipos parecen estar influenciados con los hábitos de alimentación, siendo el enterotipo *Bacteroides* más frecuente en países industrializados y hábitos dietéticos propios de la vida urbana, mientras que el enterotipo *Prevotella* es más frecuente en áreas de cultura agraria, con dietas ricas en fibra y bajas en proteína y grasa animal (17).

Se debe tener en cuenta que hay bacterias relacionadas con efectos antiinflamatorios o proinflamatorios en la salud del individuo. Las bacterias que producen AGCC se relacionan con un efecto antiinflamatorio como *Faecalibacterium Prausnitzii*, que es el principal productor del butirato, sustancia antiinflamatoria productora de mucina, que mantiene la integridad y la homeostasis intestinal y modula la inflamación a través de la disminución de citocinas proinflamatorias y aumento de mediadores antiinflamatorios (13). Otras bacterias que producen AGCC y destacan por su acción antiinflamatoria e inmunoreguladora son por ejemplo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium spp*, *Eubacterium spp*, *Roseburia spp* y *Akkermansia spp*. En cambio, se ha demostrado que otras tienen acción proinflamatoria como *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Shigella spp*, *collinsella spp*, *Bilofila*, *Clostridium spp*, *Enterococcus spp* y *Helicobacter pylori*, que producen metabolitos que penetran en la barrera intestinal activando los macrófagos y desencadenando un estado inflamatorio (13).

Por otro lado, bacterias como *Bacteroides Fragilis*, *Alistipes*, *Ruminooccus Torques*, *Blautia* o *Prevotella Copri* son bacterias comensales, pero su variación en abundancia puede generar efecto perjudicial (13). Además, algunas están relacionadas con enfermedades concretas, como en el caso de *Bacteroides Fragilis*, productora de polisacárido A (PSA) que está directamente relacionada con la simbiosis e inmunoregulación en condiciones normales (18). Sin embargo, su disminución o aumento, se relaciona con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y con una respuesta exagerada del sistema inmune, como en caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)(13).

## JUSTIFICACIÓN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad que afecta a aproximadamente 23 millones de personas a nivel mundial y tiene gran relevancia por su efecto discapacitante. El tratamiento farmacológico tiene como objetivo la reducción de inflamación y dolor, previniendo el daño articular y mejorando la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la acción de dichos fármacos depende de factores que en ocasiones dificultan la respuesta a dicho tratamiento. Por ello, se utilizan otros tratamientos complementarios con efectos positivos para evitar la pérdida de la realización de ABVD. Entre ellos, este TFG se centra en el papel que ejerce la alimentación en la disminución de la inflamación.

La composición de la microbiota intestinal influye en esta enfermedad ya que los pacientes muestran una alteración en las poblaciones microbianas del intestino. La alimentación está directamente relacionada con cambios en la composición de especies microbianas, pudiendo así utilizarse para intervenir en la disminución de la inflamación.

**En este TFG se lleva a cabo una revisión de la literatura científica para determinar el papel de la alimentación en la modulación microbiana y su posible efecto y beneficio en pacientes con AR.**

## OBJETIVOS

El objetivo principal es analizar la implicación de la microbiota y la alimentación en la artritis reumatoide.

Para ello, se dividirá en los siguientes objetivos secundarios:

- Describir la composición de la microbiota en pacientes con AR.
- Analizar el efecto que tienen los diversos tipos de dietas en la microbiota intestinal.
- Detallar el efecto que tiene la alimentación en pacientes con AR.
- Relacionar el efecto de las diferentes dietas con la composición de la microbiota en pacientes con AR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Estrategia de búsqueda

Investigación desde febrero a mayo de 2023 en Pudmed, Cochrane y UpToDate. Para la búsqueda se han empleado varios términos en inglés referentes a los objetivos, estos son: “rheumatoid arthritis”, “rheumatic disease”, “antiinflammatory diet”, “nutrition”, “gut microbiota”, “microbiome” “leaky gut” y “dysbiosis”. Se han combinado las palabras anteriores junto con los operadores booleanos AND y OR con el objetivo de obtener la mayor cantidad de referencias adecuadas a nuestros objetivos: (“rheumatoid arthritis” OR “rheumatic disease”) AND (“gut microbiota” OR “microbiome” OR “microbial” OR “dysbiosis” OR “leaky gut”) Por otro lado: (“rheumatoid arthritis” OR “rheumatic disease”) AND (“antiinflammatory diet” OR “diet” OR “nutrition”).

### 2. Criterios de selección

Para la búsqueda de artículos se determinaron una serie de criterios a cumplir, entre ellos:

Se incluyeron artículos sin establecer rango de años, debido a la baja cantidad de artículos disponibles. Se filtró por ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistémicas y metaanálisis, realizados sobre sujetos humanos y no sobre animales.

Los estudios incluidos tenían unos criterios de inclusión establecidos que en general fueron en personas mayores de 18 años de edad diagnosticadas con AR, con o sin tratamiento. En este grupo de población se analizó o bien una intervención dietética, o un análisis de la composición de la microbiota, acompañados o no metabolitos y citoquinas.

Estos estudios excluyeron a pacientes menores de 18 años de edad, estudios realizados en animales, pacientes que tomaban antibióticos, probióticos o progestágenos, que tuviesen antecedentes de cirugía intestinal o patologías digestivas como enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

### 3. Evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad de los estudios, se ha utilizado el factor de impacto de Journal Citation Reports (JCR), a excepción de las revisiones sistemáticas y metaanálisis por ser el tipo de investigación con el más alto nivel de evidencia (**anexo 2**). El Instituto de Información Científica (ISI) desarrolló una base de datos multidisciplinaria llamada Journal Citation Reports (JCR) que permite a los usuarios comparar revistas dentro de sus categorías temáticas de manera sistemática e imparcial utilizando datos estadísticos. El factor de impacto JCR es una métrica de excelencia científica utilizada para evaluar y comparar revistas académicas y su influencia en la comunidad científica.

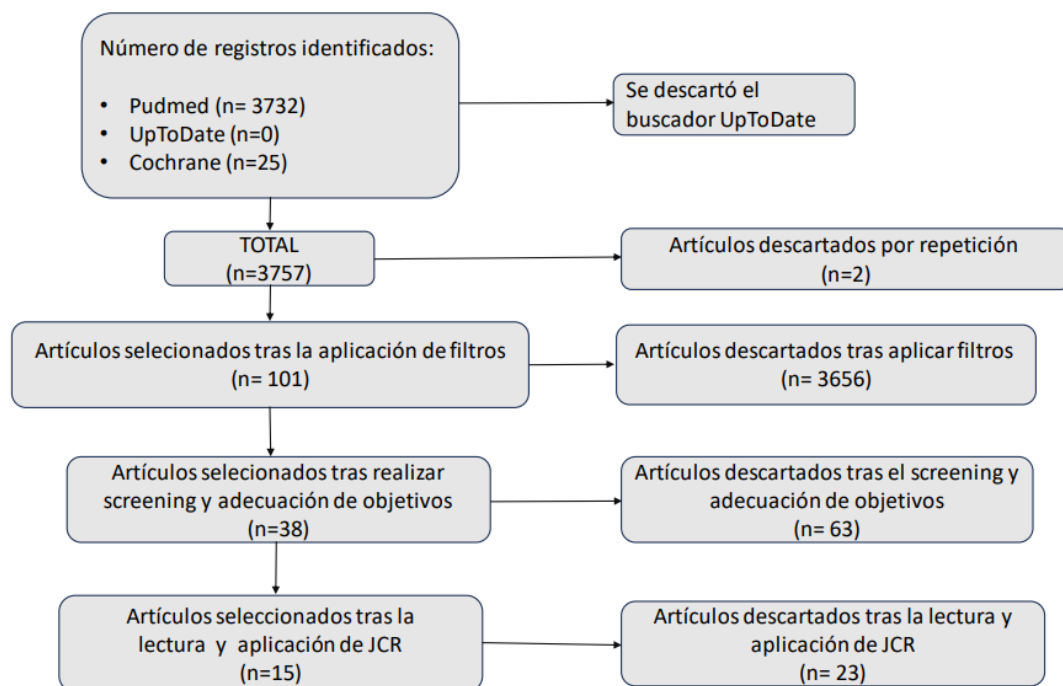
**Todos los artículos que se han utilizado están indexados en el Journal Citation Reports (JCR) y tienen un índice de impacto mayor de 5 (Anexo 3).**



## RESULTADOS

La mayor parte de los artículos incluidos fueron obtenidos de PubMed. Se inició la búsqueda obteniendo 3732 resultados que, tras la aplicación de los filtros comentados en el apartado anterior, quedaron 78 artículos. Una vez leídos el título y resumen, se seleccionaron 35 de ellos. Se leyeron los artículos enteros, eligiendo aquellos que estuviesen acorde a los objetivos marcados, seleccionando 21 artículos. Además, se evaluó la calidad de los mismos con el JCR, descartando 5 de ellos, por tener un factor de impacto menor a 5. La segunda búsqueda se realizó en UpToDate. Esta plataforma, no contiene información acerca de los objetivos establecidos, por lo que se descartó dicho buscador. La tercera y última búsqueda se realizó en Cochrane, obteniendo 25 resultados. Tras la lectura de los mismos, 5 revisiones coincidían con los objetivos marcados. De estas, 2 se repetían y las dos restantes se descartaron por no incluir los resultados o ser estudios en curso, por lo que finalmente fue seleccionada una revisión. De los 15 artículos obtenidos en la búsqueda, 6 eran acerca de la microbiota en pacientes con artritis reumatoide y permeabilidad intestinal; Dentro de estos, 2 eran revisiones sistemáticas y los 4 restantes estudios observacionales. Además, se seleccionaron 5 artículos sobre la modulación de la microbiota con distintos tipos de dietas, de los cuales 2 eran revisiones sistemáticas, 2 estudios experimentales y 1 estudio observacional. Finalmente, se seleccionaron 4 estudios acerca de la alimentación en la artritis reumatoide, de los cuales 2 eran revisiones sistemáticas, 1 estudio experimental y 1 estudio observacional. Los artículos incluidos se publicaron entre el 2013 y el 2023, a excepción de un artículo del 1994.

**Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados**



**a. Composición de la microbiota y alteraciones en AR**

Se han observado cambios en la composición de la microbiota intestinal de pacientes con AR al compararlos con individuos sanos (19–22). De hecho, estos pacientes muestran una diversidad  $\alpha$  disminuida, ya sea en pacientes con AR y AR preclínica o muy temprana (menos de un año) (ART) (19). Lo mismo ocurre al observar la variación en la diversidad  $\beta$ , la cual se vio alterada tanto en pacientes con AR (19,21,22) como en ART (19).

A nivel de filo, existe controversia acerca de la disminución o aumento en pacientes con AR, ya que, mientras que unos no muestran diferencias (19,22), otros destacan mayor abundancia de *Proteobacteria*, sin resultados consistentes en la alteración de *Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (21). Sin embargo, otro estudio difiere abundancia de *Bacteroidetes* con una disminución de los otros tres filos restantes en sujetos con AR (20).

En cambio, sí se ha observado una variación bacteriana a nivel de familias, géneros y especies, que parecen estar en aumento o disminución en pacientes con AR al compararse con sujetos sanos (tabla 1)(19–23).

**Tabla 1: Composición bacteriana a nivel de familias, géneros y especies en pacientes con AR respecto a sujetos sanos.**

	<b>AUMENTO</b>	<b>DISMINUCIÓN</b>
<b>AR crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Prevotellaceae</i> (19,21,22)</li> <li>• <i>Ruminococcaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Eubacteriaceae</i> (20)</li> <li>• <i>Peptoestreptococaceae</i> (20)</li> <li>• <i>Helicobacteriaceae</i> (20)</li> <li>• <i>Streptococcus</i> (19,21)</li> <li>• <i>Oscillospira</i> (21)</li> <li>• <i>Eggerthella</i> (21)</li> <li>• <i>Bacteroides</i> (20,23)</li> <li>• <i>B. Fragilis</i> (23)</li> <li>• <i>Escherichia-Shigella</i> (20)</li> <li>• <i>Parasutterella</i> (20)</li> <li>• <i>Flavonifractor</i> (20)</li> <li>• <i>Eubacterium xylanophilum</i> (20)</li> <li>• <i>Tyzzeraella</i> (20)</li> <li>• <i>Sellimonas</i> (20)</li> <li>• <i>Oscillospira</i> (20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteriaceae</i> (21,22)</li> <li>• <i>Barnesiellaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Coriobacteriaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Selenomonadaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Faecalibacterium</i> (19)</li> <li>• <i>F. Prausnitzii</i> (19)</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> (20,21)</li> <li>• <i>Klebsiella</i> (20)</li> <li>• <i>Enterococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Lactobacillus</i> (20,21)</li> <li>• <i>Alloprevotella</i> (20,21)</li> <li>• <i>Prausutterella</i> (21)</li> <li>• <i>Fusicatenibacter</i> (21)</li> <li>• <i>Gemmige</i> (21)</li> <li>• <i>Megamonas</i> (21)</li> <li>• <i>Enterobacter</i> (20,21)</li> <li>• <i>Clostridium sensu stricto</i> (20,21)</li> <li>• <i>Odoribacter</i> (20,21)</li> <li>• <i>Enterococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Desulfovibrio</i> (20)</li> <li>• <i>Citrobacter</i> (20)</li> <li>• <i>Helicobacter</i> (20)</li> <li>• <i>Rikenella</i> (20)</li> <li>• <i>Staphylococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Coprococcus</i> (20)</li> </ul>

Cabe resaltar la implicación de la microbiota intestinal alterada sobre la actividad de la enfermedad de AR y la respuesta inflamatoria, al haberse relacionado especies bacterianas específicas con pacientes con AR muy activa, citoquinas proinflamatorias elevadas, con factores reumatoides (ACPA/FR)(22), así como una diferencia taxonómica entre pacientes con AR crónica tratada y AR recién diagnosticada (19,23).

Parece haber una diferencia significativa en la diversidad  $\beta$  entre pacientes con AR que presentan niveles elevados de TNF- $\alpha$  o IL17A, así como un aumento de *Proteobacterias*, respecto a aquellos con niveles disminuidos de estas citoquinas (22).

Además, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  y IL 6, se han relacionado con un aumento de la familia *Enterobacteriaceae* y su género *Klebsiella* (22). Así mismo, estas citoquinas se vieron aumentadas en pacientes con un agotamiento de *Faecalibacterium Prausnitzii* y *Bifidobacterium*, en concreto *Bifidobacterium teenageris* y *Bifidobacterium Longum* (22).

En sujetos con AR muy activa se ha evidenciado un aumento del filo *Verrucomicrobiae* con un enriquecimiento de *Collinsella aerofaciens* y *Akkermansia Muciniphila* (22) respecto a AR inactiva. Además, *Dorea* y *Ruminococcus* se correlacionaron positivamente con RF-IgA y ACPA+ (20). Otro estudio relacionó proporciones más altas de *Blautia*, *Akkermansia* y *Costridiales* en pacientes con ACPA+ respecto a ACPA- (22). Además, el agotamiento de *Alloprevotella* se correlacionó positivamente con factores reumatoides RF-IgM, RF-Ig A y Ig G, así como marcadores de la actividad de AR; proteína C reactiva (PCR) y la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) (20). Existe consenso en el agotamiento de *Faecalibacterium*, más concretamente *F Prausnitzii*, tanto en pacientes con AR como en AR temprana (ART) (19,21,22). Así como un incremento de *Streptococcus* que se encuentra enriquecida tanto en AR como en ART (19,21).

Es importante resaltar el papel de *Prevotella*, en concreto *P Copri* en la enfermedad (19,23). Esta bacteria, se ha visto aumentada en pacientes con AR preclínica no tratados y en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (19,23), al contrario que sujetos con AR tratada, que presentaron niveles de *P Copri* similares a sujetos sanos (19). Además, se ha encontrado una correlación inversa entre *Prevotella* y las bacterias *Bacteroides*, *Clostridia XIV*, y *Lachnospiriceae* (26). A pesar de la capacidad que tienen *Prevotella* y *Bacteroides* de dominar por si solas el microbioma intestinal, no suelen encontrarse juntos en abundancia (23). Mientras que en sujetos con ART crónica tratada se ha visto *Bacteroides*, en concreto *B Fragilis* en abundancia (20,23), en pacientes con ART se encuentra disminuida (23).

Los resultados sugieren que *P Copri* podría contribuir a la patogenia de AR al haber encontrado cepas de *P Copri* en sujetos con ART relacionados con fenotipos de virulencia y enfermedad, al contrario que las halladas en sujetos sanos, que se relacionaron con una microbiota saludable (23). Por lo tanto, poder identificar cepas de *P Copri* permitiría detectar la presencia o ausencia de fenotipos de salud o enfermedad y utilizarse como diagnóstico y tratamiento (23). Además, se mostró una asociación entre la abundancia de *P Copri* y el genotipo del huésped (23).

Algunos autores han seleccionado bacterias como posibles biomarcadores para clasificar pacientes con AR y distinguirlos de pacientes sanos mediante un modelo de predicción (19),

Chet et al. indica *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Eggerthella* y *Collinsella*, mientras que Forbes et al. muestran *Faecalicoccus*, *Roseburia*, *Clostridium XIVa* y *Ruminococcaceae\_unclassified* (19). Por otro lado, Sun et al. identificaron taxones bacterianos que podrían considerarse marcadores microbianos; *Bacteroides*, *Escherichia Shigella*, *Tyzzarella*, *Parasutterella*, *Flavonifractor*, *Eubacterium safenum group* y *Sellimonas* (20).

Otra alteración que presentan los pacientes con AR, es la pérdida de la integridad intestinal que afecta a la permeabilidad del intestino y produce una translocación bacteriana (24). Se ha encontrado una disminución de ZO-1, indicando una alteración de las proteínas de unión estrecha en el colon y con ello, el deterioro en la integridad epitelial en pacientes con AR que, o no habían sido tratados con FARME o no habían obtenido resultado o no habían sido tratados con AINE (24). Esta pérdida de integridad produce un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con AR, permitiendo la entrada de microorganismos entéricos y sus metabolitos a la sangre, es decir, LBP y CD14 (24). Además, se encontraron niveles elevados de zonulina sérica, otro marcador del estado permeable(24).

El aumento de LBP se ha relacionado estrechamente con marcadores inflamatorios de AR, tales como un incremento en la puntuación DAS28, proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR), afirmando la ausencia de otro tipo de infecciones (24). La actividad de la enfermedad puede modular la permeabilidad intestinal, al asociar la disminución en DAS28 y PCR, con una reducción de LBP y CD14 junto con una mejora en la integridad (24). Además, al comparar el efecto de los fármacos, solo se encontró una mejora de la permeabilidad en aquellos pacientes tratados con FARME biológicos inhibidores de citoquinas IL6 y TNF $\alpha$ , al contrario que con FARME convencionales (24). Esto demuestra la asociación estrecha entre la gravedad de la enfermedad, la modulación en la permeabilidad y la inflamación (24).

**Tabla 2: Composición bacteriana en diferentes estadios de AR**

	AUMENTO	DISMINUCIÓN
AR crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Prevotellaceae</i> (19,21,22)</li> <li>• <i>Ruminococcaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Eubacteriaceae</i> (20)</li> <li>• <i>Peptoestreptococcaceae</i> (20)</li> <li>• <i>Helicobacteriaceae</i> (20)</li> <li>• <i>Streptococcus</i> (19,21)</li> <li>• <i>Oscillospira</i> (21)</li> <li>• <i>Eggerthella</i> (21)</li> <li>• <i>Bacteroides</i> (20,23)</li> <li>• <i>B Fragilis</i> (23)</li> <li>• <i>Escherichia-Shigella</i> (20)</li> <li>• <i>Parasutterella</i> (20)</li> <li>• <i>Flavonifractor</i> (20)</li> <li>• <i>Eubacterium xylanophilum</i> (20)</li> <li>• <i>Tyzzarella</i> (20)</li> <li>• <i>Sellimonas</i> (20)</li> <li>• <i>Oscillospira</i> (20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Barnesiellaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Coriobacteriaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Selenomonadaceae</i> (21)</li> <li>• <i>Faecalibacterium</i> (19)</li> <li>• <i>F Prausnitzii</i> (19)</li> <li>• <i>Bifidobacterium</i> (20,21)</li> <li>• <i>Klebsiella</i> (20)</li> <li>• <i>Enterococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Lactobacillus</i> (20,21)</li> <li>• <i>Alloprevotella</i> (20,21)</li> <li>• <i>Prausutterella</i> (21)</li> <li>• <i>Fusicatenibacter</i> (21)</li> <li>• <i>Gemmige</i> (21)</li> <li>• <i>Megamonas</i> (21)</li> <li>• <i>Enterobacter</i> (20,21)</li> <li>• <i>Clostridium sensu stricto</i> (20,21)</li> <li>• <i>Odoribacter</i> (20,21)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Desulfovibrio</i> (20)</li> <li>• <i>Citrobacter</i> (20)</li> <li>• <i>Helicobacter</i> (20)</li> <li>• <i>Rikenella</i> (20)</li> <li>• <i>Staphylococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Coprococcus</i> (20)</li> </ul>
<b>AR temprana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus</i> (19)</li> <li>• <i>Prevotella</i> (19,23)</li> <li>• <i>P Copri</i> (19,23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Faecalibacterium</i> (19)</li> <li>• <i>F. Prauszinii</i> (19)</li> <li>• <i>Bacteroides</i> (23)</li> <li>• <i>B Fragilis</i> (23)</li> </ul>
<b>AR activa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Verrucomicrobiae</i> (22)</li> <li>• <i>Collinsella aerofaciens</i> (22)</li> <li>• <i>Akkermansia Muciniphila</i> (27)</li> </ul>	
<b>AR citoquinas IL6 y TNF<math>\alpha</math> elevadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> (22)</li> <li>• <i>Klebsiella</i> (22)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bifidobacterium</i> (22)</li> <li>• <i>Bifidobacterium Longum</i> (22)</li> <li>• <i>Bifidobacterium teenageris</i> (22)</li> <li>• <i>Faecalibacterium</i> (22)</li> <li>• <i>Faecalibacterium Prautzinii</i> (22)</li> </ul>
<b>AR RF/ACPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dorea</i> (20)</li> <li>• <i>Ruminococcus</i> (20)</li> <li>• <i>Blautia</i> (22)</li> <li>• <i>Akkermansia</i> (22)</li> <li>• <i>Costridiales</i> (22)</li> <li>• <i>Alloprevotella</i> (22)</li> </ul>	

## **b. Tipos de dietas y modificaciones de la microbiota**

### **i. Dieta Mediterránea**

Debido a la heterogeneidad de los estudios que se encuentran sobre la dieta mediterránea y la composición de la microbiota intestinal, es difícil realizar afirmaciones claras acerca del efecto de la dieta mediterránea en la variación de la microbiota en sujetos sanos (25). Bien es cierto que la adherencia a la dieta mediterránea permite una mayor diversidad taxonómica y un aumento en la producción de los AGCC propionato y butirato (25–27), aunque solo un estudio encontró un aumento de acetato (25).

Es cierto que la corta duración de los estudios incluidos no permite mostrar una variación significativa a nivel de filo, sin haber observado cambios entre la relación Bacteroides/Firmicutes y Proteobacteria/Firmicutes (25,26). Sin embargo, se ha encontrado un aumento en la familia *Prevotellaceae*, asociado al alto contenido de fibra que caracteriza este patrón alimentario (25).

Resulta de interés la asociación de la alta adherencia a la dieta mediterránea con la variación en diferentes géneros y especies (**Tabla 3**) (25,26). Dentro de los géneros que se han visto aumentados en sujetos con alta adherencia a la dieta mediterránea, cabe destacar un incremento de *Faecalibacterium*, *Veilonella*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, géneros relacionados con un incremento de AGCC propionato y butirato (25,26).

**Tabla 3: Modificaciones bacteriana a nivel de género en sujetos con alta adherencia a la MD**

	AUMENTO	DISMINUCIÓN
<b>VARIACIÓN BACTERIANA EN LA DIETA MEDITERRÁNEA</b> (25,26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veilonella</i></li> <li>• <i>Prevotella</i></li> <li>• <i>Faecalibacterium</i></li> <li>• <i>F Prautzinii</i></li> <li>• <i>Coprococcus</i></li> <li>• <i>Bacteroides</i></li> <li>• <i>Lachnosclostridium</i></li> <li>• <i>Parabacteroides</i></li> <li>• <i>A. equalifaciens</i></li> <li>• <i>Lactobacillus</i></li> <li>• <i>Eubacterium</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium</i></li> <li>• <i>Roseburia Hominis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ruminococcus Torques</i></li> <li>• <i>Blautia</i></li> <li>• <i>Clostridium</i></li> <li>• <i>Escherichia Coli</i></li> <li>• <i>Lachnospira Eligens</i></li> <li>• <i>Collinsella Leptum</i></li> <li>• <i>Collinsella aerofaciens</i></li> <li>• <i>Streptococcus</i></li> </ul>

El incremento de bacterias concretas se ha relacionado con la producción de AGCC y disminución de citoquinas proinflamatorias en sujetos con alta adherencia a la dieta mediterránea (26). En concreto, destaca el crecimiento de la especie *Faecalibacterium Prausnitzii*, por ser la principal productora de butirato y estar relacionada con la disminución de inflamación y salud intestinal (25). Así mismo, el incremento del género *Veilonella*, está asociado directamente con el AGCC propionato y con una reducción de las citoquinas proinflamatorias IL12, IL17 y VEGF (26). Otra bacteria cuyo aumento se ha relacionado con la disminución inflamatoria es el género *Lachnosclostridium*, asociado inversamente la citoquina proinflamatoria IL6 (26). Además, el alto contenido en polifenoles permite un aumento de metabolitos derivados de su metabolismo, relacionados con efectos bactericidas (25). En sujetos con alta adherencia a la dieta mediterránea, se observó un aumento de *A. Equalifaciens* que está involucrada en dicho metabolismo (25).

La modulación microbiana y aumento de AGCC propionato y butirato en sujetos con alta adherencia a la dieta mediterránea, se debe atribuir a su aporte en fibra, grasas poliinsaturadas omega 3, polifenoles y antioxidantes (25–27). Estos nutrientes antiinflamatorios que se encuentran en verduras, legumbres, frutas y frutos secos, han mostrado directamente un incremento de AGCC (27), aumento relacionado con la disminución de citoquinas proinflamatorias MCP-1, IL-12, IL-17, IL-1RA (26). Se estableció una correlación

negativa de cada AGCC con diferentes citoquinas proinflamatorias, correlacionando propionato con IL-12 Y VEG; y ácido butírico con IL-12, IL-17, MCP-1 y VEG (26).

Además de los beneficios comentados anteriormente, los AGCC permiten una mejora en la permeabilidad intestinal (27). Esto se ha observado gracias a una disminución de zonulina y de la proteína de unión a lipopolisacárido plasmático (LBP: LPS), marcadores relacionados con la translocación bacteriana y la pérdida de integridad intestinal (27). No solo los AGCC tiene esta función, si no que los propios factores dietéticos de la dieta mediterránea tienen un papel relevante sobre la integridad de la membrana (27). Una parte de este descenso de zonulina está mediado por el efecto de polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados y vitaminas ya que, además de influir en el aumento de AGCC como vimos con anterioridad, tienen una acción directa sobre la integridad de la barrera intestinal (27). Cabe destacar, que esta reducción de zonulina y LBP tuvieron mayor efecto cuanto más altos estuviesen los parámetros a nivel basal, es decir, cuando peor estuviese la integridad de la barrera (27).

## ii. Dietas ovolactovegetariana y vegana

A pesar de la controversia acerca de los beneficios de las dietas ovolactovegetarianas y veganas en la modulación de la microbiota en sujetos sanos, se han relacionado con un incremento de la variedad taxonómica (26,28,29), así como un aumento de metabolitos beneficiosos (26,28).

Debido a la heterogeneidad y corta duración de los estudios, no está claro el efecto de la alimentación vegana y ovolactovegetariana a nivel de filo, sin poder afirmar una variación clara entre Firmicutes/Bacteroides y Firmicutes/Proteobacteria (26,29). Sin embargo, a nivel de familia, si se han encontrado variaciones en sujetos con alimentación vegana y ovolactovegetariana, con un incremento de *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* (26,29) y una disminución de *Bacteroidaceae* Y *Enterobacteriaceae* (26).

La modulación microbiana producida por el seguimiento de dietas veganas y vegetarianas, es sobre todo atribuida al contenido en fibra (28,29), permitiendo el incremento de bacterias como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* y *Rominococcus* al compararse con sujetos que siguen patrones dietéticos omnívoros (28,29). Sin embargo, cabe destacar un aumento significativamente mayor de *Roseburia*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* en la alimentación ovolactovegetariana al compararlo con la alimentación vegana(28,29).

Otros géneros que parecen verse en aumento en la alimentación vegana son *Bacteroides*, *B Fragilis*, *Prevotella* y *Alistipes* (28,29), géneros que se han mostrado disminuidos en la alimentación ovolactovegetariana (28,29). Incluso se ha observado una elevación en la relación *Prevotella/Bacteroides* en veganos (29).

La alimentación vegana y ovolactovegetariana se han relacionado con niveles medios más bajos de datos antropométricos y mejor perfil lipídico que la una dieta elevada en productos animales (29). Estos patrones parecen afectar a la mejora a nivel inflamatorio, mostrando una disminución de los marcadores de inflamación PCR, LPS y de la relación TNF $\alpha$ /IL10 calculada como índice de respuesta inflamatoria, respecto a la alimentación omnívora (29).

La modulación bacteriana producida por la alimentación vegana y ovolactovegetariana, permite un aumento de metabolitos que reducen marcadores relacionados con la inflamación, así como una mejora en la integridad intestinal (28,29,29). El incremento de las bacterias *Roseburia* y *Faecalibacterium* y la disminución de la inflamación marcada por TNF $\alpha$ /IL10 y PCR, se relacionaron con aumento de butirato, aunque no se pudo establecer una relación causa-efecto (29). El incremento de AGCC parece ser menor en estos patrones que en la dieta mediterránea (26,28), habiendo encontrado una tendencia opuesta y estadísticamente significativa para el AGCC propionato (26). Sin embargo, entre vegana y ovolactovegetariana, el aumento de AGCC en sujetos sanos parece ser mayor en alimentación ovolactovegetariana que en la vegana (28).

Estos patrones parecen destacar por un incremento de ácido isobutírico y ácido isovalérico (26,28), AG ramificados que permiten una disminución de MCP-1 y citoquinas proinflamatorias IL12 y ILRA (26).

Sin embargo, hay que tener en cuenta la asociación entre vegana y ovolactovegetariana y una menor ingesta calórica (29), relacionada con una disminución de AGCC butirato y propionato respecto al estado basal de los sujetos (26,28). Este déficit calórico está relacionado con un aumento de bacterias proinflamatorias como *Streptococcus*, así como un aumento de citoquinas proinflamatorias (26).

### iii. Omnívora/occidental

Una alimentación rica en productos de origen animal está relacionada con una disminución de la riqueza bacteriana, mostrando un incremento de bacterias relacionadas con un peor estado de salud y aumento de inflamación (28,29).

La composición bacteriana que caracteriza este patrón alimentario se justifica por una menor ingesta de fibra (29), que además de ocasionar un incremento del filo *Proteobacteria* y de otras bacterias relacionadas con un bajo estado de salud (29), produce una disminución de *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Roseburia* (28,29). Aquellos pacientes en los que se observó una disminución de estos géneros bacterianos presentaron un estado de inflamación mayor marcado por la PCR, LPS y la relación TNF- $\alpha$ /IL-10 (29). Además, se mostró un incremento de LPS en comparación con vegana y ovolactovegetariana, marcador de permeabilidad intestinal y translocación bacteriana (29).

Entre las familias alteradas, cabe destacar un decrecimiento de *Lachnospiraceae*, relacionadas directamente con valores elevados de PCR, así como otros parámetros relacionados con un peor estado de salud (presión arterial, colesterol total y colesterol LDL) (29).

Además de producir una disminución de géneros bacterianos (28,29), cabe destacar un aumento de las Proteobacterias *Succinivibrio* y *Halomonas* (29). Otros géneros que se han visto en aumento en dietas basadas en productos animales fueron las bacterias *Bacteroides*, *Prevotella*, *Alistipes* y *Blautia* (28,29). Cabe destacar una variación significativa de *Prevotella* en un paciente vegetariano que cambió a una alimentación omnívora, viéndose un incremento de la misma (28).



Los componentes de esta alimentación y la variación microbiana que producen, está relacionada con un incremento en la relación TNF- $\alpha$ / IL-10, marcadores de inflamación, así como de parámetros antropométricos elevados, un peor perfil lipídico y un índice de resistencia a la insulina (HOMA-R) incrementados (29).

**Tabla 4: Modulación de la microbiota intestinal con distintos tipo de dietas**

		<b>AUMENTO</b>	<b>DISMINUCIÓN</b>
<b>DIETA</b>	<b>MEDITERRÁNEA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veilonella</i></li> <li>• <i>Prevotella</i></li> <li>• <i>Faecalibacterium</i></li> <li>• <i>F.Prausnitzii</i></li> <li>• <i>Coprococcus</i></li> <li>• <i>Bacteroides</i></li> <li>• <i>Lachnosclostridium</i></li> <li>• <i>Parabacteroides</i></li> <li>• <i>A. equalifaciens</i></li> <li>• <i>Lactobacillus</i></li> <li>• <i>Eubacterium</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium</i></li> <li>• <i>Roseburia Hominis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ruminococcus Torques</i></li> <li>• <i>Blautia</i></li> <li>• <i>Clostridium</i></li> <li>• <i>Escherichia Coli</i></li> <li>• <i>Lachnospira Eligens</i></li> <li>• <i>Collinsella Leptum</i></li> <li>• <i>Collinsella aerofaciens</i></li> <li>• <i>Streptococcus</i></li> </ul>
	<b>OVOLACTOVEGETARIANA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>• <i>Ruminococcaceae</i></li> <li>• <i>Faecalibacterium</i></li> <li>• <i>Roseburia</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium</i></li> <li>• <i>Rominococcus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroidaceae</i></li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i></li> </ul>
	<b>VEGANA (28,29)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>• <i>Ruminococcaceae</i></li> <li>• <i>Bacteroides</i></li> <li>• <i>B Fragilis</i></li> <li>• <i>Prevotella</i></li> <li>• <i>Alistipes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroidaceae</i></li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i></li> </ul>
	<b>OMNÍVORA/OCCIDENTAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>• <i>Prevotella</i></li> <li>• <i>Bacteroides</i></li> <li>• <i>Blautia</i></li> <li>• <i>Succinivibrio</i></li> <li>• <i>Halomonas</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Faecalibacterium</i></li> <li>• <i>Bifidobacterium</i></li> <li>• <i>Roseburia</i></li> </ul>

### **c. Alteraciones de la microbiota ante distintos tipos de dietas en pacientes con AR**

#### **i. Dieta mediterránea**

Teniendo en cuenta que esta enfermedad se basa en una inflamación crónica, enfocarse en dietas de baja inflamación, que permiten mejorar la calidad de vida del paciente mediante la disminución del dolor parece una estrategia coherente (30,31). Algunos estudios han analizado el efecto de la AR a nivel de parámetro de enfermedad y, aunque no queda claro el efecto de la dieta mediterránea en la AR debido a la heterogeneidad y muestras pequeñas de estos, se ha observado una mejora significativa en la función física, vitalidad, salud mental, dolor corporal y salud global (30). Los estudios incluidos en dos revisiones (30,31), afirman una reducción en la actividad de la enfermedad marcada por una disminución en la puntuación de DAS28, en el que se valora la inflamación de 28 articulaciones (30,31). Así mismo, se ha visto un descenso en el recuento de articulaciones inflamadas (SJC) y mejora en el cuestionario de evaluación de salud (HAQ), pudiendo mostrar una mayor calidad de vida del paciente (30,31), así como una pérdida de peso sin necesidad de restricción calórica gracias a la disminución inflamatoria (30). Además, en sujetos con mayor adherencia a la dieta mediterránea, se observaron niveles más bajos de inflamación sistémica expresado por PCR (30,31), así como una disminución de las citoquinas IL6 y IL1 beta (30).

Hay cierta controversia sobre la modulación microbiana en la AR en sujetos intervenidos con una dieta mediterránea, algunos artículos mostraron beneficios a nivel de parámetros de DAS28 y PCR, mientras que otros no observaron una reducción significativa en DAS28 (31). Así mismo, de Picchianti et al., evaluó la modulación bacteriana de sujetos con AR con alta adherencia a la dieta mediterránea, y aunque no pudieron afirmar cambios a nivel de diversidad  $\alpha$ , encontraron una variación a nivel taxonómico, así como una correlación inversa de DAS28 con la alta adherencia a la dieta mediterránea (32). Por lo tanto, los beneficios que se han visto de la dieta mediterránea en la mejora de parámetros de actividad podrían estar relacionados con la modulación bacteriana (31,32).

Teniendo en cuenta que diversos autores han demostrado que, en sujetos sanos, la dieta mediterránea es capaz de aumentar la diversidad bacteriana en claro favor a especies que producen metabolitos antiinflamatorios (25–27); podemos afirmar que puede ser una buena opción para los pacientes con AR en los que se observa una clara disminución de la diversidad bacteriana a la par de una inflamación crónica como se ha mencionado anteriormente (19–21).

El efecto de los nutrientes como la fibra, las grasas poliinsaturadas omega 3, las vitaminas, polifenoles y antioxidantes presentes en la dieta mediterránea, se han relacionado con la modulación microbiana y aumento de AGCC propionato y butirato (26,27), tal y como comentamos en el apartado b.i). Este aumento de AGCC produce una disminución de citoquinas proinflamatorias MCP-1, IL12, IL17, IL1RA (26). No hay evidencia acerca del aumento de AGCC en pacientes con AR con alta adherencia a la dieta mediterránea (27). Sin embargo, conociendo el aumento de AGCC relacionado con un aumento en la ingesta de verduras, legumbres, frutas y frutos secos de la dieta mediterránea (27), podemos inferir dicho incremento.

Es importante resaltar como comentamos con anterioridad (b.i), el efecto de dieta mediterránea en la modulación de la microbiota produciendo un aumento de géneros bacterianos relacionados con la producción de AGCC propionato y butirato, así como una disminución de citoquinas proinflamatorias (25,26). Entre ellas destacan *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Veilonella* y *Roseburia Hominis* (25,26). Se ha demostrado que *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* están disminuidas en sujetos con AR (19–21). Por lo tanto, si la dieta mediterránea, hace que aumenten en sujetos sanos (25,26), podemos asumir que encontraríamos el mismo efecto en pacientes con AR. Picchianti et al mostraron un incremento de *Faecalibacterium Prausnitzii* en sujetos con AR con alta adherencia (32). Así mismo un estudio, aunque no obtuvo resultados significativos, encontró un aumento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en siete pacientes con AR intervenidos con dieta mediterránea (31).

Cabe destacar la influencia de *Faecalibacterium Prausnitzii* en la enfermedad, al haber sido identificada en una revisión como posible taxón específico de diagnóstico para AR (19). Como comentamos en el apartado a), dicho género se ha visto disminuido en pacientes con ART y AR (19,21), así como en sujetos con IL6 y TNF $\alpha$  elevados (22). Conociendo su efecto antiinflamatorio por su aumento de butirato y disminución de citoquinas proinflamatorias, y habiendo encontrado su aumento en sujetos con alta adherencia a la dieta mediterránea (25), podemos asumir su aumento en sujetos con AR tal y como mostraron Picchianti et al. (23).

Además, este estudio relacionó la alta adherencia a la dieta mediterránea con taxones específicos. En concreto encontró una correlación directa entre la alta adherencia a dieta mediterránea y *Faecalibacterium* en pacientes con AR (32). Otras bacterias asociadas directamente con la dieta mediterránea fueron la familia *Enterococcaceae* y los géneros *Coprobacillus*, *Eubacterium*, *Marsellibacter* y *Tetragenococcus* (32). Por otro lado, la dieta mediterránea se asoció inversamente con las familias *Methanibacteriaceae* y *Peptostreptococcaceae*, y los géneros *Dorea*, *Methanobrevibacter* y *Romboutsia* (32).

Como se mencionó en el apartado b.i), la dieta mediterránea en sujetos sanos permite disminuir otras bacterias como *Ruminococcus Torques*, *Blautia*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Escherichia Coli*, *Dorea*, *Eubacterium Eligans*, *Collinsella Leptum* y *Collinsella Aerofaciens* (25,26). En concreto, como comentamos anteriormente (a); *Streptococcus*, *Dorea* y *Collinsella Aerofaciens*, son bacterias muy relacionadas con la AR (19,22). *Streptococcus* se ha visto aumentada en sujetos con AR temprana y AR crónica, *Collinsella Aerofaciens* se encuentra elevada en sujetos con la alta actividad de la enfermedad y citoquinas proinflamatorias aumentadas (19,22), y *Dorea* y *Blautia* se vieron incrementada en sujetos con RF-IgA y ACPA+ (22). Por lo tanto, si se ha visto que la dieta mediterránea puede reducir estas bacterias en sujetos sanos (25), podemos intuir el mismo efecto de la dieta mediterránea en AR. Como comentamos en el párrafo anterior, Picchianti et al. encontraron una correlación inversa entre la alta adherencia a dieta mediterránea y *Dorea* en pacientes con AR y una reducción de *Blautia* en pacientes con AR con alta adherencia a la dieta mediterránea (32).

Aunque, se necesitan más estudios que afirmen la composición bacteriana a nivel de filo en sujetos con AR (19), así como la modulación que produce la dieta mediterránea (25,26), a nivel de familia, varios estudios han demostrado un incremento de *Prevotellaceae* en pacientes con

AR (19,21,22), familia aumentada en sujetos sanos con alta adherencia a la dieta mediterránea (20). Este aumento, junto con el género *Prevotella*, está asociada a una elevación en la ingesta de fibra en dieta mediterránea (25) y tiene gran influencia en la patogenia de AR (19,21,22).

A pesar de que en sujetos sanos la alta adherencia a la dieta mediterránea se asocia de forma beneficiosa con el enriquecimiento de *Prevotella* y su especie *P Copri* (25,26), tal y como comentamos en el apartado a), estas bacterias están estrechamente asociadas a la enfermedad (22,23). En el caso de pacientes con AR temprana, un aumento de *P Copri* y disminución de *B Fragilis* (22), está fuertemente relacionada con el desarrollo y gravedad de la enfermedad (19,22,23). Al contrario que en pacientes con AR tratados, que presentan una elevación de *Bacteroides* y niveles de *Prevotella* y *P Copri* similares a pacientes sanos (19). Conocemos el papel de la dieta mediterránea en la modulación de estas bacterias tal y como Picchianti et al. observaron en su estudio, dónde se mostró una reducción de *Prevotella* y *P Copri* e incremento de *Bacteroides* y *B Fragilis* en pacientes con AR con alta a la dieta mediterránea (32). Conociendo el efecto de a dieta mediterránea sobre la modulación de estas bacterias (25,26,32), el estudio del efecto de estas dos especies en pacientes con AR y ART, podría ser de utilidad teniendo en cuenta su papel en la patogenia (23), así como la posible relación de *P Copri* con cepas específicas de patogenia de enfermedad (23).

La dieta mediterránea, como se comentó anteriormente (b.i), produce un aumento de AGCC, metabolitos relacionados con la mejora de la permeabilidad intestinal, al verse disminuidos zonulina y LBP (27). Además, las fibra, polifenoles, vitaminas y ácidos grasos poliinsaturados actúan directamente disminuyendo la zonulina y produciendo una mejora de la integridad intestinal (27). Los pacientes con AR presentan un aumento de permeabilidad marcada por un incremento de zonulina, LBP y CD14 plasmáticos, así como una disminución de ZO-1 indicando una pérdida de integridad intestinal (24). Se ha visto que los sujetos con peores marcadores de la permeabilidad intestinal a nivel basal (zonulina y LBP), tuvieron mayor mejora de los mismos tras la dieta mediterránea. Por lo que, conociendo el incremento de marcadores de permeabilidad intestinal en AR (zonulina, CD14 y LBP) (24) y la mejora de la dieta mediterránea en estos parámetros (27), esta alimentación en AR podría tener beneficios disminuyendo la permeabilidad.

Es importante destacar, como se vio en el apartado a), la estrecha relación entre la permeabilidad intestinal y los marcadores de actividad en AR (24). El aumento de LBP plasmático, que indica el estado permeable y translocación bacteriana, se ha relacionado estrechamente DAS28, PCR y TNF $\alpha$ , marcadores de actividad de AR (24). Además, se relacionó una disminución de PCR y DAS28 con la disminución de LBP y mejora de la integridad intestinal, mostrando la capacidad de la actividad de la enfermedad en la modulación bacteriana (24). Así mismo, únicamente los FARME biológicos con capacidad de inhibir IL6 y TNF, mostraron mejora de la integridad y permeabilidad intestinal (24). Por ello, sí se ha demostrado el efecto de la dieta mediterránea en la mejora del estado permeable por la disminución observada de LBP (27) y teniendo en cuenta la relación entre la actividad y permeabilidad intestinal en AR (24), la dieta mediterránea podría mejorar la integridad intestinal y patogenia.

## ii. Dietas ovolactovegetariana y vegana

En la AR puede ser beneficioso el uso de dietas ovolactovegetariana y vegana ya que, aunque haya controversia acerca de la variación a nivel de marcadores inflamatorios, se han encontrado mejoras en la disminución de dolor y rigidez matutina, así como en una mejora de la calidad de vida (30,31,33). Los estudios que estudiaron el beneficio de la alimentación vegana y vegetariana en AR, alternaron también el ayuno y la alimentación sin gluten (30,31,33). Una revisión incluyó dos estudios que tras periodos cortos de ayuno intermitente durante 7-10 días, uno de ellos siguió con una dieta ovolactovegetariana y el otro continuó con una dieta vegana sin gluten (30). Aunque en el primero, no se mostraron mejoras en dolor o rigidez, los pacientes sintieron mejoría y quisieron continuar con la alimentación; en el segundo estudio, se encontraron mejoras en el dolor y rigidez matutina, con menor inflamación en articulaciones sensibles y blandas (SJC, TJC), así como en otros marcadores de enfermedad ESR y PCR (30). Además, otro estudio encontró mejora en las variables de ACR20 excepto PCR en alimentación vegana sin gluten (30).

A pesar de estas mejoras, cabe destacar que en la revisión de Schöenberger KA et al. los autores mostraron una mayor influencia en el dolor e inflamación de sujetos con AR en la Dieta Mediterránea en comparación a la vegana y ovolactovegetariana (30).

Hay estudios en los que se evaluó la modulación microbiana en sujetos con AR tras la alimentación vegana y ovolactovegetariana, mostraron beneficios a nivel de parámetros de DAS28 y PCR (31,33). Peltonen et al. evaluó la modulación bacteriana en sujetos que tras periodos cortos de ayuno intermitente realizado durante 7-10 días, continuaron con una alimentación vegana sin gluten y finalizaron con la alimentación ovolactovegetariana (33). En este estudio, se observó en los pacientes un progreso en la rigidez matutina y beneficio en el dolor, viéndose una disminución en las puntuaciones de articulaciones sensibles e inflamadas marcadas por SJC y TJC (33). Además, cabe destacar una alteración significativa en la flora intestinal cuando los pacientes cambiaron de la dieta omnívora a vegana (33). Los estudios incluidos no estudiaron la variación taxonómica producida por la alimentación vegana y ovolactovegetariana, pero se vio que la modulación bacteriana tras estos patrones podría tener beneficios en AR disminuyendo los parámetros de enfermedad (31,33).

A pesar de la controversia acerca del efecto de la alimentación vegana y ovolactovegetariana en la variación de la riqueza y diversidad microbiana en sujetos sanos, se han observado cambios en distintos taxones bacterianos (26,28,29), que conllevan un aumento de metabolitos beneficiosos con efecto en la disminución inflamatoria (26,28,29).

Como vimos en sujetos sanos (b.ii), la modulación bacteriana caracterizada por la alimentación vegana y ovolactovegetariana permite una mejora a nivel inflamatorio, mostrando una disminución de los marcadores de inflamación PCR, LPS y de la relación TNF $\alpha$ /IL10 (29). Esto podría tener beneficios en AR, teniendo en cuenta la relación de géneros bacterianos con la actividad y citoquinas proinflamatorias (22), así como la relación de LPS con la permeabilidad (24).

En concreto, la alimentación vegana y ovolactovegetariana se ha relacionado con un aumento de *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Bifidobacterium*, sobre todo en la alimentación

ovolactovegetariana (28,29), géneros que se han visto disminuidos en pacientes con AR como observamos en el apartado a) y relacionados con la patogenia (19,21,22). Por lo tanto, si se han visto en aumento en vegana y ovolactovegetariana, podríamos pensar que en pacientes con AR tendría el mismo efecto.

Sobre todo, cabe destacar los géneros *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*, cuya disminución se vio en pacientes con una elevación de citoquinas TNF $\alpha$  y IL6 (22). Estas bacterias están relacionadas con un incremento de butirato y aunque no se pudo establecer causa- efecto, si que se relacionó el aumento de estas bacterias con una disminución de citoquinas proinflamatorias y marcadores de inflamación TNF $\alpha$ /IL10 y PCR (29), por lo que los pacientes con AR podrían beneficiarse viendo la disminución de parámetros inflamatorios.

A pesar de que el incremento de AGCC parece ser mayor en la alimentación ovolactovegetariana que en la vegana, y menor que en la dieta mediterránea, el incremento de bacterias relacionadas con la producción de AGCC explica dicho aumento en sujetos sanos, así como en pacientes con AR. Peltonet et al. encontraron un incremento de AGCC (33). Además, cabe destacar que, en la alimentación vegana y ovolactovegetariana, se produce un incremento de ácido isovalórico y ácido isobutírico, relacionados con una disminución de citoquinas proinflamatorias (26), por lo que en pacientes con AR podría tener el mismo efecto.

Sin embargo, es importante destacar la relación que tiene la alimentación vegana y ovolactovegetariana con déficit calórico, el cual está relacionado con una disminución de AGCC, aumento de bacterias proinflamatorias e incremento de factores relacionados con la inflamación (26,28). En concreto, *Streptococcus*, bacteria muy relacionada con la patogenia en AR (19), se ha visto aumentada en sujetos sanos que llevaron una alimentación ovolactovegetariana con restricción calórica (26).

Como se comentó anteriormente (b.ii), la alimentación vegana tiene influencia en la modulación de las bacterias *Bacteroides* y *Prevotella* en sujetos sanos, habiendo encontrado un incremento de ambas bacterias (28,29). En cambio, en la alimentación vegetariana, se han visto disminuidos (28,29). Por lo tanto, conociendo la influencia de estos géneros bacterianos en el inicio de la enfermedad, como se comentó en el apartado a)(23), esta modulación podría producirse y tener beneficio o perjuicio en la enfermedad dependiendo de la composición global de la microbiota.

### iii. omnívora

Como vimos anteriormente, los pacientes con AR presentan una variación microbiana alterada con taxones bacterianos específicos, relacionados con la actividad de la enfermedad y con parámetros inflamatorios (19,20,22). La dieta omnívora, se ha asociado con una modulación bacteriana que produce un aumento de parámetros relacionados con la salud (presión arterial, colesterol total y colesterol LDL) y aumento de marcadores de inflamación (PCR, LPS y TNF- $\alpha$ /IL10) en comparación con la alimentación vegana y ovolactovegetariana (29).

La alteración microbiana que causa esta alimentación produce un agotamiento de los géneros *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Roseburia* (28,29), bacterias relacionadas con la artritis

reumatoide (19,20,22). En concreto, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* están disminuidas en pacientes con AR (19,20) y fueron relacionadas con un incremento de las citoquinas proinflamatorias IL6 y TNF $\alpha$ , al encontrarse elevadas en sujetos con estos géneros bacterianos disminuidos (22). Aunque no se haya incluido ninguna referencia acerca del aumento de AGCC en sujetos sanos con dieta omnívora, sabemos que *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Roseburia* son géneros relacionados con la producción de butirato y propionato, cuyo aumento se asocia a la ingesta de fibra (28). Por lo tanto, teniendo en cuenta la asociación de la alimentación omnívora a una falta de aporte de fibra (29) y viendo el agotamiento de los géneros mencionados anteriormente (28,29), podemos intuir un menor contenido de AGCC en este patrón, tal y como observó Peltonen et al. en sujetos con AR al comparar las dietas vegana sin gluten y ovolactovegetariana con la omnívora (33). Por lo tanto, una alimentación rica en alimentos de origen animal y menor contenido en fibra podría fomentar la alteración bacteriana desfavorable en pacientes con AR, incrementando los marcadores inflamatorios.

Además de los parámetros inflamatorios mencionados anteriormente, se ha visto un aumento de LPS en alimentación omnívora en comparación con dietas vegana y ovolactovegetariana marcador relacionado con la translocación bacteriana y pérdida de la integridad intestinal (29), fuertemente relacionado con una mayor actividad de la enfermedad e inflamación en AR (24).

Cabe destacar una variación a nivel de filo, viéndose asociado un incremento de *Proteobacterias* en sujetos que llevan una alimentación omnívora (29). Este filo se vio aumentado en pacientes con AR que tenían las citoquinas inflamatorias TNF- $\alpha$  y IL17A elevadas (22), pudiendo incrementar la inflamación.

Por otro lado, la dieta occidental parece incrementar *Bacteroides* y *Prevotella*, géneros que han sido relacionados con la patogenia de la enfermedad y posibles marcadores taxonómicos de AR (20,23). En ART el incremento de *Prevotella* y disminución de *Bacteroides* se asocia con la actividad de la enfermedad (23), mientras que en AR crónica *Bacteroides* se encuentra en aumento (20), por lo que no podemos afirmar el papel de esta modulación en la AR. Además, entre otras bacterias aumentadas en este patrón alimentario, destaca el género *Dorea*, bacteria elevada en pacientes con AR con RF-igA y ACPA+ (20), por lo que tiene influencia en la enfermedad.

## DISCUSIÓN

La composición microbiana en pacientes con AR se encuentra alterada en comparación con individuos sanos, encontrando menor diversidad bacteriana (19–22). Bacterias concretas se han relacionado con un estado preclínico de AR (*P Copri*), AR activa (*Collinsella Aerofaciens*), citoquinas proinflamatorias (*Klebsiella*) y factores serológicos de AR (*Dorea* y *Blautia*), indicando la implicación microbiana en la patogenia de la enfermedad (19,22,23).

Como hemos visto, los patrones de dieta mediterránea, ovolactovegetariana y vegana, gracias a su contenido en fibra y carotenoides, entre otros componentes, permiten modular la microbiota intestinal a favor de bacterias antiinflamatorias *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Veilonella*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (25,26,28,29), relacionadas con la producción de AGCC (propionato y butirato), algunas disminuidas en pacientes con artritis reumatoide (19,21,22).

La modulación de la microbiota intestinal mediante la alimentación puede ser un objetivo terapéutico en AR pudiendo inclinar la balanza a favor de bacterias productoras de AGCC. De este modo, se podría limitar la inflamación que se observa en pacientes con AR (27). Sobre todo, en caso de la dieta mediterránea, cuyo aumento de AGCC es mayor que en la alimentación basada en plantas (31). La dieta mediterránea muestra beneficios a nivel sistémico por sus componentes antiinflamatorios: fibra, polifenoles, antioxidantes, grasas insaturadas provenientes del AOVE y pescados (30), que permiten un incremento de *Faecalibacterium Prautzinii*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, etc. bacterias que se ha visto en menores proporciones en pacientes con AR (19–21). Además, estos componentes y los AGCC derivados de la dieta mediterránea permiten una mejora de la integridad intestinal disminuyendo las concentraciones de LBP y zonulina (27), sustancias que se encuentra aumentadas en AR, con el consiguiente aumento de permeabilidad y translocación bacteriana (24). La reducción de los marcadores PCR y DAS28 también se han observado en pacientes sometidos a dieta mediterránea (31,32), parámetros cuya disminución se han relacionado con una mejora en la integridad de la barrera intestinal en pacientes con AR (24). Esto indica la gran influencia que puede ejercer la dieta en la permeabilidad intestinal, reducción de la actividad de la enfermedad e inflamación y, por lo tanto, su utilidad como uso terapéutico en próximas investigaciones.

Aunque la dieta mediterránea tenga mayor acción en el aumento de la diversidad bacteriana y reducción de dolor e inflamación en pacientes con AR (30,31), las dietas ovolactovegetariana y vegana permiten una disminución en parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad (DAS28, TJC, SJC, PCR), rigidez matutina y dolor en pacientes con AR (31,33), así como modulación bacteriana asociada con la reducción de marcadores inflamatorios (PCR, TNF $\alpha$ /IL10 y LPS). Sin embargo, la restricción calórica asociada a estos patrones produce una disminución de AGCC y aumento de citoquinas proinflamatorias, así como un incremento de bacterias como *Streptococcus* (26), bacteria proinflamatoria elevada en pacientes con AR y ART (19,21). Estos patrones, deben estar controlados para asegurar un aporte adecuado de energía, proteínas y micronutrientes, para evitar posibles déficits (26). Además, la ausencia en



la ingesta de Omega 3 (EPA y DHA), está relacionado estrechamente con la inmunidad en AR, ya que permite una disminución de IL6 y TNF $\alpha$  (14).

Existe controversia acerca de la variación microbiana a nivel de filo en sujetos con AR (19), mientras unos afirman aumento de *Proteobacteria* (19), otros de *Bacteroidetes* (20). Además, la corta duración de los estudios seleccionados, no permiten afirmar el papel de la dieta mediterránea, ovolactovegetariana y vegana en la modulación microbiana a nivel de filo (25), siendo de interés la futura investigación acerca del mismo.

Además, se conoce la posible influencia de las dietas sin gluten y periodos de ayuno en la disminución de la actividad de la enfermedad tal y como vimos en los estudios incluidos en esta revisión que, al analizar el beneficio de las dietas veganas y vegetarianas en pacientes con AR, incluían periodos de ayuno y/o una combinación de estas dietas basadas en plantas con la dieta sin gluten (30,31,33). Las dietas sin gluten, además de ser utilizadas en pacientes con enfermedad celiaca o sensibilidad al gluten, se utilizan también en algunas enfermedades como EII o psoriasis, en las que la eliminación del gluten puede ser beneficioso por producirse una activación de una respuesta inmunitaria anómala (11). Por otro lado, los periodos de ayuno se han estudiado como tratamiento en las IMID por sus posibles efectos antiinflamatorios (11).

Por otro lado, la alimentación basada en productos de origen animal se ha relacionado con una disminución de la riqueza bacteriana y marcadores inflamatorios elevados (28,29). El agotamiento de bacterias productoras de AGCC butirato y propionato *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Roseburia* se ha atribuido al menor contenido de fibra de este patrón (28,29), especies también disminuidas en AR (19). En concreto, la disminución de *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* en pacientes con AR se ha relacionado con citoquinas proinflamatorias elevadas (IL6 y TNF $\alpha$ )(22). Además, esta alimentación produjo un incremento de Proteobacterias (29), filo relacionado en pacientes con AR con citoquinas inflamatorias elevadas (IL17A y/o TNF $\alpha$ ) (22). Los valores más altos de LPS, PCR y TNF- $\alpha$ /IL-10 encontrados, refuerza la idea de que la alimentación omnívora rica en productos animales podría inducir inflamación (29). Además, la presencia de LPS está relacionado con la reducción en la expresión de TJs y aumento de permeabilidad intestinal (29). Por lo tanto, teniendo en cuenta que AR es una enfermedad inflamatoria crónica en la que se ha visto una disminución de la diversidad microbiana, agotamiento de bacterias relacionadas con la producción de AGCC en AR y translocación bacteriana relacionada con un incremento en la actividad de AR, este patrón alimentario podría fomentar esto y con ello aumentar la inflamación.

Para finalizar, se debe resaltar el incremento de *Prevotella*, en concreto *P Copri* asociada a la AR preclínica y pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad, pudiendo ser un objetivo de estudio, teniendo en cuenta su asociación a cepas patógenas (23) y la capacidad de la alimentación en modular esta bacteria (25,28,29,32).

Se necesitan estudios con cohortes más grandes, que evalúen el efecto de la alimentación en la modulación microbiana a favor de metabolitos antiinflamatorios, mejora de la integridad intestinal, actividad de la enfermedad y disminución de la inflamación, como estrategia terapéutica.

## CONCLUSIONES

El uso de la alimentación en la modulación de la microbiota en pacientes con AR es objeto de estudio como posible tratamiento complementario a los pautados por la práctica clínica. Se ha demostrado que hay una disbiosis en pacientes con artritis reumatoide (AR) mostrando, además de una menor diversidad bacteriana, diferencias taxonómicas concretas. Específicamente se ha observado una asociación entre ciertas bacterias y diferentes estados de la AR, desde el estado preclínico (con un aumento en la frecuencia de *P Copri*) hasta la enfermedad activa (donde se encuentra un aumento de *Klebsiella*). Además, se ha demostrado que ciertas bacterias están implicadas en la mayor presencia de citoquinas proinflamatorias y factores serológicos relacionados con la AR, lo que indica la implicación de los microorganismos en la patogenia de la enfermedad.

En este sentido, la modulación de la microbiota intestinal a través de la alimentación puede ser un objetivo terapéutico en la AR, ya que puede favorecer el crecimiento de bacterias productoras de AGCC disminuyendo así la inflamación asociada a la enfermedad.

La dieta mediterránea es capaz de modular la microbiota en pacientes aumentando la diversidad bacteriana, la producción de AGCC y reduciendo las citoquinas proinflamatorias circulantes. Esto se debe a los componentes antiinflamatorios presentes en la dieta mediterránea, como la fibra, los polifenoles, los antioxidantes y el Omega 3 de los pescados azules, que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas y mejoran la integridad de la barrera intestinal. De hecho, la dieta mediterránea ha demostrado mayores beneficios en cuanto a diversidad bacteriana y producción de AGCC en comparación con una alimentación ovolactovegetariana y vegana, así como en la reducción del dolor e inflamación en pacientes con AR.

Por otro lado, una alimentación basada en productos de origen animal y baja en fibra se ha asociado con una menor diversidad bacteriana, agotamiento de bacterias productoras de AGCC como *Faecalibacterium Prausnitzii*, y un aumento de *Proteobacterias*, un filo bacteriano relacionado con niveles elevados de citoquinas inflamatorias. Además, se ha relacionado con un incremento de marcadores de inflamación (LPS, PCR y TNF- $\alpha$ /IL-10). Este patrón alimentario puede promover la inflamación en pacientes con AR.

En conclusión,

- 1) La alimentación desempeña un papel importante en la modulación de la microbiota intestinal y la inflamación.
- 2) Los patrones dietéticos que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas y la producción de AGCC, como la dieta mediterránea, pueden ser útiles como estrategias terapéuticas complementarias en el manejo de la AR.
- 3) Es necesario realizar más investigaciones para comprender mejor las interacciones entre la dieta, la microbiota intestinal y la AR, y determinar pautas dietéticas específicas que puedan beneficiar a los pacientes con esta enfermedad.

## ANEXOS

### ANEXO 1- Criterios 2010 ACR/EULAR

A-		Puntuación
<b>AFECTACIÓN ARTICULAR</b>	1 articulación mediana o grande	0
	2-10 articulaciones medianas o grandes	1
	1- 3 articulaciones pequeñas	2
	4-10 articulaciones pequeñas	3
	Más de 10 articulaciones ( con al menos una articulación pequeña)	5
<b>B- PRUEBAS SEROLÓGICAS</b>	FR y ACPA negativos (<LSN)	0
	Al menos una prueba, título positivo bajo de FR o ACPA ( $>1 \leq 3 \times \text{LSN}$ )	2
	Al menos una prueba título positivo alto de FR o ACPA ( $>3 \times \text{LSN}$ )	3
<b>C- REACTANTES DE FASE AGUDA</b>	VSG y PCR normales	0
	VSG y PCR elevados	1
<b>D- DURACIÓN DE SÍNTOMAS</b>	Menos de 6 semanas	0
	Más de 6 semanas	1
		<b>TOTAL: &gt; 6 puntos indica AR definida</b>
<small>ACPA: Anticuerpos antiproteínas citrulinadas, ACR: American College of Rheumatology, PCR: Proteína C reactiva, EULAR: European League Against Rheumatism, LSN: Límite superior de la normalidad, FR: Factor reumatoide, VSG: Velocidad de sedimentación globular.</small>		

Tabla de elaboración propia realizada a partir de la tabla 52.2 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide ACR/EULAR del año 2010 , del libro inmunología clínica parte seis (2)

## ANEXO 2- REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Referencia	Año	Diseño del estudio	Objetivo	Tamaño muestral	Características	Resultados	Conclusiones
Chu et al. (19)	2021	Revisión sistemática: Casos y controles	Demostrar la relación entre el microbioma oral/intestinal y AR temprana/tardía	ART/AR (n=26) -Microbioma intestinal ART/AR vs CS (n=15) -Microbioma oral ART/AR vs CS (n=9)	Se incluyeron artículos que estudiaran la diferencia de la microbiota intestinal y oral de pacientes con AR y ART respecto a CS, en los que se estudió la diversidad alfa, beta y variación taxonómica.	Menor diversidad $\alpha$ y $\beta$ en pacientes con AR y ART en comparación con CS. Disminución de <i>Faecalibacterium</i> y aumento de <i>Streptococcus</i> en AR y ART respecto a CS. Aumento de <i>P Copri</i> en ART respecto a AR y CS.	Existe una diferencia en la abundancia de especies bacterianas intestinales y orales, viéndose una asociación entre el microbioma y pacientes con AR que debe seguir siendo investigada.
Wang et al. (21)	2022	Revisión sistemática y meta-análisis	Recoger la evidencia existente sobre la relación entre la microbiota y enfermedades reumáticas.	92 estudios AR (N=21)	Se incluyeron artículos sobre enfermedades reumáticas con datos disponibles sobre diversidad y abundancia bacteriana. Se realizó un metaanálisis sobre las diferencias de la diversidad $\alpha$ entre pacientes con enfermedades reumáticas y CS. La DME combinada y IC 95% se calcularon con efectos aleatorios de varianza inversa y realizó el análisis con Review Manager V.5.2	Disminución significativa en la riqueza/uniformidad del microbioma intestinal únicamente en AR. Hay una disminución en la diversidad $\alpha$ y $\beta$ en AR. Destaca el enriquecimiento de <i>Streptococcus</i> y agotamiento de <i>Faecalibacterium</i> en AR, entre otras bacterias.	La disbiosis de la microbiota intestinal está asociada a enfermedades reumáticas con alteraciones microbianas específicas.
Kimble et al. (25)	2022	Revisión sistemática: Ensayos controlados aleatorios (ECA) y observacionales	Comprender el efecto de la dieta mediterránea en la microbiota y metabolitos microbianos en relación a un microbioma intestinal saludable.	34 estudios en sujetos sanos	Se incluyeron estudios que estudiaran el impacto de la dieta mediterránea en la composición de la microbiota intestinal en abundancia y diversidad, así como metabolitos (AGCC).	Aumento de la diversidad bacteriana. No se encontró efecto sobre la abundancia bacteriana a nivel de fila, solo un estudio afirmó un incremento de Firmicutes y disminución de Bacteroides. Se vio un aumento de la familia <i>Prevotellaceae</i> y los géneros <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Roseburia</i> Hominis, entre otros con disminución de <i>Collinsella</i> Aerofaciens. Efecto de la dieta mediterránea en el aumento de AGCC butirato y propionato, sin efectos claros sobre concentraciones de acetato. Se incluyeron la presencia de metabolitos de polifenoles.	La heterogeneidad de los estudios no permite afirmar, pero sí sugerir diferencias en la composición microbiana asociada a la adherencia a la dieta mediterránea.
Sidhu et al. (28)	2023	Revisión sistemática; Ensayos controlados aleatorios y no aleatorios.	Identificar la relación entre dietas de origen vegetal y el microbioma intestinal en comparación con dietas convencionales en sujetos sanos.	12 estudios -VG (n=6) -VN (n=6)	Se incluyeron estudios que evaluaran el efecto de las dietas basadas en productos de origen vegetal respecto animal, sobre la composición de la microbiota intestinal utilizando la secuenciación 16s-RNA o cromatografía gas-líquido	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Rominococcus</i> incrementadas en veganas y ovolactovegetarianos respecto a animales, siendo mayor en ovolactovegetarianos que en veganos. <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Alistipes</i> se encuentra aumentado en veganos y animales y disminuido en ovolactovegetarianos	Los resultados sugieren que las dietas basadas en plantas tienen efecto sobre la composición de la microbiota intestinal en comparación con dietas ricas en productos animales.

<b>Schönenberger et al (30)</b>	2021	Revisión sistemática y meta-análisis: Ensayos controlados y no aleatorizados y no aleatorizados, y observacionales.	Mostrar el efecto de las dietas antiinflamatorias (mediterránea, vegana y ovolactovegetariana) sobre el dolor en pacientes con AR.	12 estudios -MD (n=6) -VN y VG(n=6)	Se incluyeron estudios que comparasen la alimentación mediterránea, vegana, ovolactovegetariana con omnívora en pacientes con AR en donde se evaluaran parámetros de enfermedad (puntuación del dolor, PCR, HAQ, DAS28, SJC, TJC) y peso. El metaanálisis se realizó con los ECAs incluidos (n=7) mediante el método de la varianza inversa basado en modelos de efecto aleatorios, analizando los datos con RevMan sobre la medición del dolor (SJC y TJC)	Las dietas antiinflamatorias produjeron una disminución significativa en la clasificación subjetiva del dolor. La mayoría de los estudios vieron disminución de PCR, ESR, TJC y DAS28. Mayor pérdida de peso en AR que CS, sin necesidad de restricción calórica. El análisis de subgrupos indica que la dieta mediterránea tiene más efecto en la disminución de dolor que las ovolactovegetarianas y veganas.	Las dietas vegetariana, vegana y mediterránea pueden ser beneficiosas para algunos pacientes. Debido a la ausencia de cegamiento, cabe posibilidad de sesgo y necesidad de continuar la investigación.
<b>Wagenaar et al. (31)</b>	2021	Revisión sistemática: Ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos	Determinar el efecto de las intervenciones dietéticas sobre enfermedades crónicas y su papel en el microbioma intestinal	30 estudios AR (n=4) -VG y VN (n=2) -MD (n=2)	Se incluyeron estudios con distintas intervenciones dietéticas (fibra >5g, dieta mediterránea, vegana, ovolactovegetariana) en enfermedades CV, DM, EII y AR.	La dieta mediterránea permite modular la microbiota. Incremento de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> en 7 pacientes. Un estudio afirma aumento y otro reducción no significativa de DAS28. Mejora en PCR y aumento de AGCC. Disminución del dolor, VSG, y PCR y aumento de AGCC en AR con VG y VN en comparación con CS. Disminución del índice de similitud que podría indicar aumento de diversidad beta entre muestras.	Las intervenciones dietéticas ricas en fibra aumentan la diversidad bacteriana y AGCC en comparación con otras dietas.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta, AR: artritis reumatoide, ART: AR temprana, CS: controles sanos, DAS28: puntuación de la actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones, DM: diabetes mellitus, ECV: enfermedad cardiovascular, ECAs: ensayos controlados aleatorizados, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ESR: Tasa de sedimentación eritrocitaria, HAQ: cuestionario de evaluación de la salud, IC: índice de correlación MD: dieta mediterránea, PCR: proteína C reactiva, PSA: artritis psoriásica, SJC: recuento de 28 articulaciones hinchadas, TJC: recuento de 28 articulaciones dolorosas, TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , VG: ovolactovegetariano, VN: vegano, VSG: velocidad de sedimentación globular.

### ANEXO 3- EXPERIMENTALES Y OBSERVACIONALES

Referencia	Año	Revista	Facto de impacto (ICR)	Diseño del estudio	Objetivo	Tamaño muestral	Características	Resultados	Conclusiones
Sun et al. (20)	2019	Frontiers in cellular and infection Microbiology	6,07	Observacional transversal	Identificar las diferencias en los microbiomas fecales.	AR (n=66) Sanos (n=60)	Se obtuvieron muestras fecales de los 126 sujetos de estudio se transportaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C hasta la extracción bacteriana del ADN mediante QIAamp DNA stool Mini Kit y secuenciación de 16s.	Índice de diversidad alfa del microbioma intestinal en AR significativamente más bajo que grupo control. <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia Shigella</i> en abundancia y menos cantidad en Lactobacillus, <i>Alloprevotella</i> , <i>Enterobacter</i> y <i>Odoribacter</i> en AR respecto al grupo control. <i>Dorea</i> y <i>Rominococcus</i> correlacionados positivamente con RF IgA y ACPA. <i>Alloprevotella</i> correlacionado positivamente con PCR y ESR.	La diversidad y la composición del microbioma de los pacientes con AR difieren de los sujetos control sanos.
Chiang et al. (22)	2019	Clinical Medicine	5,4	Observacional transversal	Determinar la diferencia de microbiota entre pacientes con AR y CS. Asociar la microbiota con la actividad de la enfermedad, parámetros inflamatorios y perfil de autoanticuerpos en AR (FR/ACPA+)	-AR (n=138) -CS (n=21)	Recolocación de muestras fecales a sujetos con AR y controles (n=159) para la extracción de ADN bacteriano y secuenciación 16s de las muestras. Determinación mediante ELISA de niveles séricos (TNF $\alpha$ , IL6, IL17A)	Índice de diversidad más bajo en pacientes con AR comparación con CS.  Mayor abundancia de <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Klebsiella</i> y menor de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Faecalibacterium</i> en pacientes con niveles bajos de TNF $\alpha$ y/o IL17A. <i>Blautia</i> , <i>Akkermansia</i> y <i>Clostridiales</i> más elevado en pacientes con ACPA + respecto ACPA-.	Los pacientes con AR presentan una composición microbiana diferente a sujetos sanos, asociados con parámetros inflamatorios y ACPA+, indicando la participación microbiana en la patogenia de AR.
Scher et al. (23)	2013	eLife	8,7	Observacional transversal	Especificar la implicación de la microbiota con la patogenia de la AR (ART y CRA)	ART (n=44) -CRA (n=26) -AP (n=16) -CS (n=28)	Recolocación de muestras fecales de los grupos con AR y control (n=114) para la extracción de ADN bacteriano mediante kit MoBio Power Soil y método de disrupción mecánica. Posterior almacenamiento a -80°C. Réplicas de PCR a cada muestra para amplificar las regiones V1 y V2. Se realizó la secuenciación 16s de las muestras.	<i>Prevotella spp</i> y <i>P Copri</i> fuertemente correlacionado con la enfermedad en pacientes con ART. Aumento de <i>Prevotella</i> asociado con una reducción de <i>Bacteroides</i> y otras bacterias beneficiosas. Cepas de <i>P Copri</i> relacionadas con fenotipos de virulencia.	Los resultados indican el papel de <i>P Copri</i> en relación a la patogenia de AR.
Audo et al. (24)	2022	Rheumatology (Oxford).	7,04	Observacional: Casos y controles	Evaluar cómo afectan los AR y los FARME a la permeabilidad intestinal	Ev. Integridad-AR (n=20)-CS (n=20)	El grupo con AR (n=20) cumplía criterios ACR/EULAR, se realizó una biopsia colónica para evaluar la integridad (ZO-1, Occludin y	Los pacientes con AR tienen las proteínas de unión estrecha alteradas respecto a CS, marcado por una menor expresión de ZO-1.	Existe una asociación entre la pérdida de la integridad intestinal, la actividad de la enfermedad y la inflamación

						Ev. permeabilidad AR cFARME (n=21) -AR bFARME (n=38) -CS (n=33)	Occludin2). Se seleccionó otra cohorte de sujetos con AR que no hubiesen sido tratados con Bfarme y FARME y luego se les siguió tras el tratamiento. Se recogieron muestras de sangre en ayunas para evaluar la permeabilidad (LBP, CD14, zonulina) mediante el kit ELISA.	Marcadores de permeabilidad intestinal aumentados (LBP y CD14) respecto CS. LBP y CD14 se correlacionaron con DAS28, PCR, TNF $\alpha$ y ESR. Los pacientes tratados con bFARME disminuyeron LBP y CD14.	sistémica.
<b>Pagliai G et al.</b> (26)	2020	European Journal of Nutrition	5,2	Ensayo clínico no aleatorizado	Evaluación del efecto de las dietas mediterráneas y vegetarianas sobre la composición de la microbiota intestinal y la producción de AGCC.	SS (n=23)	Lo participantes siguieron una alimentación mediterránea o vegetariana durante 3 meses y luego se cruzaron. Se realizaron medidas de composición corporal en cada evaluación clínica, así como muestras de sangre. Se tomaron muestras fecales antes y después de cada fase de intervención con un total de tres muestras fecales para cada participante.	No se produjo diversidad significativa a nivel de filo y familia en MD y VG, pero si a nivel de género. La variación de AGCC entre MD y VD muestra una tendencia opuesta y estadísticamente significativa para el ácido propiónico. La variación de AGCC en la dieta mediterránea se correlacionaron negativamente con algunas citoquinas inflamatorias (VSG, IL17, IP10, IL12).	Relación potencial modulada por las dietas vegetariana y mediterránea en cambios de géneros bacterianos, citoquinas y variaciones de AGCC.
<b>Seethaler et al.</b> (27)	2022	The American Journal of Clinical Nutrition.	8,472	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Estudiar la posibilidad de la mejora de la integridad de la barrera intestinal con la dieta mediterránea seguramente a través de la inducción de los AGCC.	Sujetos con alteración de la barrera intestinal (n=260)	El grupo de intervención (n=260) recibió un programa sobre la dieta mediterránea y cuestionarios de evaluación de adherencia. Se aleatorizaron en grupo de dieta (n=124) y grupo control (n=136), recolectando muestras de plasma en ayunas y muestras fecales antes y pasados tres meses. Se analizaron biomarcadores de permeabilidad intestinal (LBP, albúmina, zonulina y calprotectina) mediante ensayos inmunoabsorbentes y cuantificación de AGCC fecales por cromatografía de gases.	Aumento de AGCC butirato y propionato asociada a la alta adherencia. Mejora en la integridad de la permeabilidad intestinal en MD. Los AGCC actúan disminuyendo los niveles de zonulina y LBP. Una parte de esta disminución de zonulina la producen directamente los componentes de la dieta mediterránea (AG poliinsaturados, vitaminas, polifenoles).	Los AGCC son mediadores clave para la relación entre dieta y salud intestinal.
<b>Franco de Moraes et al</b> (29)	2017	Diabetology and Metabolic Syndrome	5,349	Observacional transversal	Composición de la microbiota intestinal según los hábitos alimentario y definir su asociación con marcadores inflamatorios.	SS (n=268) -VN (n=102) -VG (n=102) -OMN (n=100)	Se recogieron datos dietéticos y clínicos clasificando a los sujetos en veganos, vegetarianos y omnívoros. Recogida de muestra de sangre en ayunas para determinar HOMA-R, y marcadores inflamatorios (LPS, IL10/TNF $\alpha$ ) mediante kit ELISA. Recolección de muestras fecales de los sujetos (n=268) para la	Mayor abundancia de <i>Prevotella</i> y proporción <i>Prevotella/Bacteroides</i> en VN. Mayor <i>Faecalibacterium</i> en VN y VG que OMN. Menor proporción en <i>Faecalibacterium</i> en VN que VG. <i>Proteobacterias</i> elevadas en OMN. Los marcadores inflamatorios (LPS, IL10/TNF $\alpha$ ) elevados en OMN y disminuidos en VN y VG.	Los distintos hábitos dietéticos producen diferencias en la composición microbiana. Las dietas ricas en alimentos de origen animal favorece a un ambiente intestinal proinflamatorio.

							extracción de ADN bacteriano mediante ADN maxwell 16. Obtención de composición taxonómica y estructura filogenética mediante el análisis del gen16s rRNA.		
<b>Picchianti Diamanti et al.</b> (32)	2020	Microorganisms	5,3	Observacional transversal	Conocer el efecto protector de la dieta mediterránea sobre la actividad de la enfermedad y la modulación de la microbiota intestinal.	AR (n=60) -Alta adherencia a la MD (n=20) -Baja/media adherencia a la MD (n=40)	Se cumplimentó un cuestionario validado de 14 ítems para la evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea, dividiéndolos entre baja/moderada y alta adherencia a la dieta. Se procesaron muestras de heces para la extracción del ADN genómico microbiano utilizando QIAmp DNA Stool Mini Kit. Análisis 16s para explorar la microbiota de los grupos.	Disminución PCR y DAS28 en pacientes con alta adherencia MD. Composición de la microbiota intestinal más saludable en MD; <i>Faecalibacterium Prausnitzii</i> elevada y <i>P Copri</i> disminuida con respecto al grupo con baja/ media adherencia. Asociación inversa entre la dieta mediterránea y la actividad de la enfermedad.	La dieta mediterránea tiene un papel protector sobre la actividad de la enfermedad en AR y permite modular la microbiota intestinal promoviendo los beneficios asociado a la dieta.
<b>Peltonet et al.</b> (33)	1994	The British Journal of Rheumatology	7,046	Ensayo clínico aleatorizadosimple ciego	Papel de la flora fecal en la mejora de la AR inducida por la dieta	AR (n=53) -grupo experimental: ayuno, VN SNG, VG (n=27) -grupo control: OMN (n=26)	Intervención de 13 meses, comenzando con un ayuno intermitente de 7-10 días, seguido de una alimentación vegana sin gluten durante 3,5 meses y finalizando con una alimentación ovolactovegetariana, el grupo control llevaba una alimentación basada en productos de origen animal. Se recogieron muestras fecales antes y después de las intervenciones, que fueron evaluadas mediante la cromatografía gas-líquido para medir AGCC.	Articulaciones, dolor, VSG y PCR menos sensibles e inflamadas en el grupo de intervención que en control. Diferencia estadísticamente significativa en los perfiles de AGCC al comparar las muestras iniciales y el grupo omnívoro.	Existe una asociación entre la flora intestinal y la actividad de la enfermedad, por lo que la dieta puede afectar a la AR.

ACPA: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado, ACR/EULAR: Colegio Americano de Reumatología y Liga Europea contra el Reumatismo, AGCC: ácidos grasos de cadena corta, AR: artritis reumatoide, ART: A temprana, bFARME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad biológicos, CRA: AR crónica, CS: controles sanos, cFARME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad convencionales, DAS28: puntuación de la actividad de la enfermedad con recuento de 28 articulaciones, CD14:glicoproteína de membrana, ESR; Tasa de sedimentación eritrocitaria, FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, FR: factor reumatoideo, HOMA-R: índice de resistencia a la insulina, Ig A: inmunoglobulina, IL10; interleuquina 10, LBP: proteína de unión a LPS, LPS: lipopolisacárido, MD; dieta mediterránea, OMN: omnívoro, PCR: proteína C reactiva, SNG: sin gluten, SS: sujetos sanos, TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , TNF $\alpha$ /IL10: índice de respuesta inflamatoria VSG: velocidad de sedimentación globular, VG; ovolactovegetariano, VN: vegano, ZO-1; zónula ocludens.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
2. Inmunología Clínica Principios y Práctica - 5a Edición Robert R. Rich MD, Thomas A. Fleisher MD | PDF | Doctor Of Medicine | Medicine [Internet]. Scribd. [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/532113000/Inmunologia-Clinica-Principios-y-Practica-5a-Edicion-Robert-R-Rich-MD-Thomas-a-Fleisher-MD>
3. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide%20epidemiology&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Puig L, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, et al. LA PREVALENCIA DE DIEZ ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS (IMID) EN ESPAÑA. Rev Esp Salud Pública.
5. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 1 de junio de 2020;110:102400.
6. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clínica. 1 de marzo de 2011;6:33-7.
8. General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults - UpToDate [Internet]. [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/general-principles-and-overview-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=arthritis%20reumatoide%20%20TRATAMIENTO&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/general-principles-and-overview-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=arthritis%20reumatoide%20%20TRATAMIENTO&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Nonpharmacologic therapies for patients with rheumatoid arthritis - UpToDate [Internet]. [citado 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/nonpharmacologic-therapies-for-patients-with-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide%20%20%20NONPHARMACOLOGUC&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/nonpharmacologic-therapies-for-patients-with-rheumatoid-arthritis?search=arthritis%20reumatoide%20%20%20NONPHARMACOLOGUC&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

10. Krause. Mahan. Dietoterapia. 15ª Edición - 2021 [Internet]. Edimeinter. [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://edimeinter.com/catalogo/novedad/krause-mahan-dietoterapia-15a-edicion-2021/>
11. Jiang Y, Jarr K, Layton C, Gardner CD, Ashouri JF, Abreu MT, et al. Therapeutic Implications of Diet in Inflammatory Bowel Disease and Related Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Nutrients*. 10 de marzo de 2021;13(3):890.
12. Suplementacion Nutricional [Internet]. [citado 13 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.suplementacionnutricional.info/>
13. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 8 de abril de 2017;15:73.
14. Rojas Allende D, Figueras Díaz F, Durán Agüero S, Rojas Allende D, Figueras Díaz F, Durán Agüero S. Ventajas y desventajas nutricionales de ser vegano o vegetariano. *Rev Chil Nutr*. 2017;44(3):218-25.
15. Chirido FG, Arranz E. Enfermedad celíaca: una inmunopatología muy frecuente pero poco conocida. *Cienc E Investig [Internet]*. 2013 [citado 19 de junio de 2023];tomo 63, n.º 1. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/140060>
16. Álvarez Calatayud G, Guarner Aguilar F, Marcos Sánchez A. Microbiota, probióticos y prebióticos: evidencia científica / editores Guillermo Álvarez Calatayud, Francisco Guarner Aguilar; coordinadores Ascensión Marcos Sánchez,...[et al.]. Mahadahonda (Madrid): Ergon; 2022. 680 p.
17. 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.
18. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. junio de 2020;30(6):492-506.
19. 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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2 de marzo de 2021;60(3):1054-66.
20. Sun Y, Chen Q, Lin P, Xu R, He D, Ji W, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Rheumatoid Arthritis in Shanghai, China. *Front Cell Infect Microbiol*. 23 de octubre de 2019;9:369.
21. Wang Y, Wei J, Zhang W, Doherty M, Zhang Y, Xie H, et al. Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. *eBioMedicine*. 17 de mayo de 2022;80:104055.
22. 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):1770.
23. 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.

24. Audo R, Sanchez P, Rivière B, Mielle J, Tan J, Lukas C, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased gut permeability and bacterial translocation which are reversed by inflammation control. *Rheumatol Oxf Engl*. 10 de agosto de 2022;keac454.
25. Kimble R, Gouinguenet P, Ashor A, Stewart C, Deighton K, Matu J, et al. Effects of a mediterranean diet on the gut microbiota and microbial metabolites: A systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1 de abril de 2022;1-22.
26. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, Dinu M, Di Pilato V, Magrini A, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 1 de agosto de 2020;59(5):2011-24.
27. Seethaler B, Nguyen NK, Basrai M, Kiechle M, Walter J, Delzenne NM, et al. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr*. 1 de octubre de 2022;116(4):928-42.
28. Sidhu SRK, Kok CW, Kunasegaran T, Ramadas A. Effect of Plant-Based Diets on Gut Microbiota: A Systematic Review of Interventional Studies. *Nutrients*. 21 de marzo de 2023;15(6):1510.
29. Franco-de-Moraes AC, de Almeida-Pititto B, da Rocha Fernandes G, Gomes EP, da Costa Pereira A, Ferreira SRG. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetol Metab Syndr*. 15 de agosto de 2017;9:62.
30. Schönenberger KA, Schüpfer AC, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. diciembre de 2021;13(12):4221.
31. 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.
32. Picchianti Diamanti A, Panebianco C, Salerno G, Di Rosa R, Salemi S, Sorgi ML, et al. Impact of Mediterranean Diet on Disease Activity and Gut Microbiota Composition of Rheumatoid Arthritis Patients. *Microorganisms*. 14 de diciembre de 2020;8(12):1989.
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. JCR - Journal Citation Reports (Factor de Impacto) [Internet]. [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/Biblioteca/Paginas/JCR.aspx>