



# **EL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA**

Amparo Martín Pineda



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la Artritis Reumatoide**

Trabajo de Fin de Grado. Revisión bibliográfica

*Departamento de Farmacología*

*Tutora: María de los Ángeles Rosillo Ramírez*

*Autora: Amparo Martín Pineda*

Sevilla, junio 2023.



## RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica inflamatoria, de origen desconocido y que afecta a las articulaciones de aproximadamente el 1% de la población. Diversos son los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad, siendo la microbiota intestinal uno de ellos y, cuya alteración de la homeostasis va a tener implicaciones en los procesos inflamatorios característicos de la enfermedad. El abordaje terapéutico, por tanto, busca reducir dicha inflamación y modificar el estado de la enfermedad.

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que habitan en simbiosis en la cavidad intestinal, y modificaciones en la proporción de diferentes cepas van a tener repercusión en el desarrollo de la AR.

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la AR, centrado en la búsqueda de ensayos clínicos y preclínicos de diversos microorganismos y el posible abordaje terapéutico de la enfermedad.

Diversas cepas de bacterias intestinales cuya proporción se ve alterada en la AR se relacionan con alteraciones en los niveles de citoquinas proinflamatorias, lo cual confirma la relación entre la flora intestinal y la enfermedad, además, la alteración de la barrera intestinal, permite la entrada de patógenos conduciendo así a la activación del sistema inmune.

En conclusión, el empleo de los diferentes tratamientos farmacológicos, probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal (FMT) van a permitir reequilibrar la homeostasis de la población bacteriana intestinal y con ello la modular la progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; autoinmunidad; disbiosis; inflamación; microbiota intestinal.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AR: Artritis reumatoide

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

FARME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FR: factor reumatoide

MTX: metotrexato

DAS-28: índice de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones

FMT: trasplante de microbiota fecal

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

TNFi: inhibidor del factor de necrosis tumoral

IL: interleucinas

ACPA: anticuerpos contra las modificaciones de citrulinación

aCarP: anticuerpos contra las modificaciones de carbamilación

AAPA: anticuerpos contra modificaciones de la acetilación

PCR: proteína C reactiva

Th: T helper

Treg: T reguladora

LPS: lipopolisacáridos en sangre

TLR: receptores Toll-like

NF-kB: factor nuclear kappa

COX: ciclooxigenasa

JAKi: inhibidor de quinasas janus

PAD: peptidilarginina deiminasa

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

MUFA: ácidos grasos monoinsaturados

ALA: ácido alfa linolénico

LA: ácido linoleico

DM: dieta mediterránea

CH: carbohidratos

APC: células presentadoras de antígenos

CIA: artritis inducida por colágeno

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.</b>	<b>Artritis Reumatoide.....</b>	<b>8</b>
1.1.1.	Descripción .....	8
1.1.2.	Etiología y patogénesis.....	8
1.1.3.	Vía inflamatoria de la enfermedad .....	9
1.1.4.	Abordaje terapéutico .....	11
<b>1.2.</b>	<b>Microbiota intestinal.....</b>	<b>14</b>
1.2.1.	Composición de la microbiota intestinal .....	15
<b>1.3.</b>	<b>Factores que afectan a la microbiota intestinal.....</b>	<b>17</b>
1.3.1.	Dieta .....	17
1.3.2.	Ejercicio físico .....	19
<b>2.</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Resultados y discusión .....</b>	<b>20</b>
4.1.	Relación de la microbiota intestinal en la enfermedad .....	20
4.2.	Disfunción de la barrera intestinal.....	21
4.3.	Disbiosis en la AR .....	22
4.3.1.	<i>Prevotella copri</i> .....	22
4.3.2.	<i>Prevotella histicola</i> .....	23
4.3.3.	<i>Prevotella intestinalis</i> .....	23
4.3.4.	<i>Prevotella intermedia</i> .....	24
4.3.5.	<i>Collinsella aerofaciens</i> .....	24
4.3.6.	<i>Eggerthella lenta</i> .....	24
4.3.7.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> .....	24
4.3.8.	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .....	25
4.3.9.	<i>Lactobacillus spp</i> .....	25
4.4.	Efectos del tratamiento de la enfermedad sobre la microbiota.....	27

<b>4.5.</b>	<b>Efectos de los probióticos en la AR .....</b>	<b>28</b>
<b>4.6.</b>	<b>Efecto de los prebióticos en la AR.....</b>	<b>29</b>
<b>4.7.</b>	<b>Efecto del Trasplante de Microbiota Fecal .....</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>31</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>32</b>

## **1. Introducción**

### **1.1. Artritis Reumatoide**

#### **1.1.1. Descripción**

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones, su origen es desconocido y tiene una prevalencia aproximada del 0,5 -1 %, caracterizándose por presentar complicaciones a largo plazo, discapacidad progresiva y elevada mortalidad (Opoku et al., 2022) que comprometen la calidad de vida del paciente, siendo causa frecuente de hospitalización o dependencia (Pereira, Monteiro, 2022).

Puede definirse como una compleja y heterogénea poliartropatía inflamatoria de carácter progresivo que destaca por la inflamación y proliferación del tejido sinovial de articulaciones, cartílago y huesos (Pereira, Monteiro, 2022), cuya patogénesis, a pesar de no estar aún del todo clara, puede asociarse principalmente a factores genéticos y ambientales.

Estos factores culminan en una destrucción fisiopatológica de las articulaciones, debido a la incapacidad del sistema inmune de distinguir antígenos propios y sus tejidos asociados de los no propios, iniciando así una cascada de reacciones inflamatorias (Opoku et al., 2020) liderada por linfocitos, macrófagos y sinoviocitos causantes del daño articular (McInnes et al., 2011) (Opoku et al., 2022).

Las principales alteraciones patológicas son la destrucción del cartílago y hueso subcondral, infiltración de células inflamatorias y sinovitis asociada a hiperplasia (Opoku et al., 2022), sello distintivo de la enfermedad y principal contribuyente a la formación de un pannus invasivo. La destrucción de cartílago y hueso debido a la respuesta inflamatoria autoinmune ocurre a través de células T helper (Th) CD4+, lo que lleva a un desequilibrio entre síntesis y degradación (Pereira, Monteiro, 2022).

#### **1.1.2. Etiología y patogénesis**

La patogénesis de las enfermedades autoinmunes es compleja y no se atribuye únicamente a la susceptibilidad genética, sino que, género y factores ambientales, entre los que se encuentran alteraciones de la microbiota intestinal, dieta, tabaco, polución o higiene oral son factores de riesgo cada vez más comunes (Scherer et al., 2020).



El **tabaco** se relaciona con el desarrollo y exacerbación de la AR (Radu, Bungau, 2021), observándose un aumento de la citrulinación en los macrófagos alveolares en los pulmones de fumadores. La citrulinación es el proceso de conversión enzimática de residuos de arginina en residuos de citrulina a través de la enzima peptidilarginina deiminasa (PAD). Esta desregulación de la enzima va a provocar un aumento de proteínas citrulinadas en las articulaciones de pacientes (Paul AK et al., 2021) (Pretovská et al., 2021).

Los **hábitos dietéticos** también han sido evaluados a lo largo del tiempo, evidenciándose como factor de riesgo el consumo de dietas ricas en grasas y bajas en vegetales (Paul AK et al., 2021).

Las **infecciones** son factores de riesgo biológicos que pueden desencadenar el desarrollo de la AR. *Porphyromonas gingivalis* es una bacteria patógena responsable de la periodontitis a causa de una disbiosis de la microbiota oral (Dourado et al., 2020). Debido a su papel en la citrulinación y la promoción de la génesis de osteoclastos, se ha detectado una asociación entre la AR y la enfermedad periodontal (Perricone et al., 2019).

Además, la **disbiosis** de la microbiota de la mucosa intestinal, en la que nos centraremos, está estrechamente relacionada con procesos autoinmunes, de manera que, la composición de la microbiota está significativamente alterada en pacientes con AR temprana y prolongada (Dourado et al., 2020). A pesar de esto, se necesitan más estudios que profundicen sobre esta interacción entre microbiota y autoinmunidad.

### **1.1.3. Vía inflamatoria de la enfermedad**

El proceso inflamatorio, inducido por células Th tipo 1 (Th1) y 17 (Th17) acumuladas en el sinovio, se debe a una elevada producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-29 y TNF- $\alpha$ ) y una reducida secreción de citoquinas inmunomoduladoras (IL-11, IL-13 e IL-20). Este aumento de ratio de proporción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias es responsable de las afecciones inflamatorias causantes de la AR (Paul AK et al., 2021) (Scherer et al., 2020).

Los linfocitos B se encargan de la producción de autoanticuerpos, la activación de linfocitos T en su función de células presentadoras de antígenos (APC) y de la activación de fibroblastos (Sánchez-Ramón et al., 2011).

TNF- $\alpha$  e IL-1 son las principales citoquinas proinflamatorias y parecen actuar de forma sinérgica. TNF- $\alpha$  estimula las células productoras de mediadores inflamatorios (citoquinas, metaloproteinasas, prostaglandina E2, etc.) y puede activar vías de señalización como la vía ligando de factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B), mientras que IL-1 $\beta$  se encarga de la destrucción de cartílago y hueso. (Qiang et al.,2018). Ante esta desregulación, pueden ser efectivos nuevos tratamientos que antagonicen estas citoquinas (Paul AK et al., 2021) (Scherer et al., 2020).

Además, en las articulaciones sinoviales se expresan receptores tipo Toll (TLR), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y, por tanto, activan mecanismos de defensa que regulan la vía NF- $\kappa$ B, la formación de osteoclastos y la mayor producción de citoquinas proinflamatorias.

Existe una interacción importante entre el sistema inmunitario adaptativo e innato, por lo que anomalías entre sus componentes provocan la formación de autoanticuerpos, destacando el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-proteínas modificadas (AMPA), y la inmigración de linfocitos B y T en el sinovio. Entre los AMPA, podemos encontrar anticuerpos contra las modificaciones en la citrulinación (ACPA), en la carbamilación (aCarP) y la acetilación (AAPA). Estos autoanticuerpos son detectables y frecuentes en fases tempranas de la AR y, su prevalencia aumenta con la edad, especialmente en mujeres posmenopáusicas, lo que quiere decir que su presencia permite el diagnóstico temprano de la enfermedad (Scherer et al., 2020) (Qiang et al., 2018).

En la AR, el revestimiento sinovial, que normalmente consta de 1 a 3 capas de células, se engrosa notablemente debido a la infiltración de células, causando la formación del pannus inflamatorio, que se adhiere al cartílago articular y lo invade, mientras que la activación de los osteoclastos conduce a la destrucción paralela del hueso.

Aunque los desencadenantes de la AR aún sean desconocidos, se puede afirmar que, en la etapa de expresión completa de la enfermedad, las células de origen macrófago y fibroblasto activadas, dominan el proceso destructivo, donde se ha detectado toda una red de citoquinas que interactúan (Scherer et al., 2020).

#### **1.1.4. Abordaje terapéutico**

Se han utilizado diferentes estrategias de tratamiento a lo largo de los años con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar complicaciones.

Dada su complejidad, la AR necesita un abordaje multidisciplinar que permita nuevos enfoques terapéuticos. Para ello, se requiere un diagnóstico preciso y precoz, estrategias de prevención y un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo, asociado a una evaluación periódica de la eficacia y seguridad terapéutica. El objetivo de la terapia es la remisión y reducción de los síntomas y lograr una actividad baja de la enfermedad. Existen muchas escalas que miden la actividad de la enfermedad, como el índice de actividad de la enfermedad (DAS-28) o la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) (Guo Q et al., 2018) (Radu, Bungau, 2021) (Qiang et al., 2018).

##### **1.1.4.1. Intervenciones no farmacológicas**

Para maximizar el éxito terapéutico es necesario asociar los enfoques no farmacológicos con tratamientos farmacológicos. Es imprescindible enfocarse en la prevención de la enfermedad y, por ello, se han establecido cuatro niveles centrados en *a)* evitar que se desencadenen los procesos patológicos, *b)* detectar y reducir factores de riesgos, *c)* limitar los daños, y *d)* reducir complicaciones y evitar recaídas (Radu, Bungau, 2021).

Los objetivos son minimizar los valores de incidencia, prevalencia, ansiedad, depresión y dolor, y aumentar la movilidad y calidad de vida.

En el **ámbito dietético**, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) como el ácido docosahexanoico (DHA) y eicosapentanoico (EPA) en la serie de los ácidos grasos omega-3, destacan por sus resultados positivos en trastornos cerebrales como la ansiedad o depresión.

Por otro lado, se ha demostrado eficacia sobre el estrés de los tejidos inflamatorios y el enlentecimiento del progreso de la enfermedad a través de la **actividad física** e **intervenciones psicológicas**, que, junto a terapias coadyuvantes como masajes, terapias de frío y calor, acupuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y otros métodos, complementan el manejo no farmacológico del dolor (Larrieu, Layé, 2018) para mantener la movilidad articular y fortalecer músculos de alrededor de las articulaciones.

A su vez, abstenerse del **tabaco** es una indicación universal para todos los pacientes con AR debido a su impacto en la formación de anticuerpos (Ac) (Qiang et al., 2018).

En última instancia, en etapas avanzadas de la enfermedad, puede emplearse la **cirugía** articular para aliviar el dolor y restaurar la función articular (Larrieu, Layé, 2018).

#### **1.1.4.2. Intervenciones farmacológicas**

Actualmente, el tratamiento de primera línea de la AR se compone principalmente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (**AINEs**), que impiden la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos al inhibir las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), evitando así la inflamación y el dolor característicos de la enfermedad (Paul AK et al., 2021) (Bullock et al., 2018), o de **glucocorticoides** (GC), con una mayor eficacia y potencia que los AINEs, pero con un inferior perfil de seguridad que obliga a reducir su uso a breves periodos de tiempo y dosis bajas (Bullock et al., 2018). Los GC se administran en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) actuando como terapia puente hasta que estos comiencen sus efectos, o como terapia adyuvante en AR activa que persiste a pesar del uso de FARME (Del Grossi Moura et al., 2018).

A pesar de la capacidad de los AINEs y GC de reducir la inflamación, estos fármacos no modulan la progresión de la enfermedad (Qiang et al., 2018).

El objetivo general del tratamiento de segunda línea es desacelerar o detener la progresión de la destrucción de las articulaciones. Estos medicamentos son de acción lenta al tardar semanas o meses en ser efectivos (Bullock et al., 2018). Los **FARME** se han clasificado en sintéticos convencionales (csFARME), biológicos (bFARME) y sintéticos dirigidos (tsFARME).

Su desarrollo ha logrado un éxito significativo para prevenir y aliviar la actividad de la enfermedad en pacientes con AR. Desafortunadamente, algunos pacientes aún presentan una respuesta limitada a los FARME, lo que plantea nuevos requisitos para objetivos especiales y terapias novedosas. La comprensión de las funciones patogénicas de las diversas moléculas en la AR y el desarrollo continuo de fármacos podría facilitar el descubrimiento de posibles dianas y enfoques terapéuticos con mejores perfiles de eficacia y seguridad (Huang et al., 2021) (Radu, Bungau, 2021).

CLASIFICACIÓN	FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	ACTIVIDAD
<b>csFARME</b> (1ª línea de tratamiento)	Metotrexato (MTX)	Inhibe (-) la dihidrofolato reductasa (DHFR)	Evita la formación de tetrahidrofolato, la biosíntesis de purinas y citoquinas. Antiinflamatorio
	Hidroxicloroquina	(-) la interacción entre células Th y macrófagos	Antipalúdico e inmunomodulador. Reduce la secreción de citoquinas proinflamatorias.
	Sulfasalazina	No identificado	Antiinflamatorio y antibacteriano
	Leflunomida		Reduce la inflamación articular
<b>bFARME</b> (2ª línea de tratamiento)  -Suelen combinarse con MTX -Se dirigen a moléculas o vías moleculares implicadas en los procesos inflamatorios	Etanercept, Infliximab, Adalimumab...	Inhibidores de TNF (TNFi)	Eficacia y seguridad similares.
	Rituximab, Belimumab	Ac de inhibición (-) y agotamiento de linfocitos B CD-20	Reducción considerada de linfocitos B. Uso junto a MTX.
	Abatacept	(-) la activación de linfocitos T CD28	Evita la infiltración en la articulación sinovial y reduce citoquinas proinflamatorias.
	Tocilizumab	(-) IL-6	Reduce la formación de pannus inflamatorio.

-Efectos graves	2º	Anakinra	(-) IL-1	Reduce la actividad de IL-1 $\alpha$ e IL-1 $\beta$ .
<b>tsFARME</b> (2ª línea de tratamiento)		Tofacitinib, Baricitinib	(-) proteínas JAK (JAKi)	Evita la señalización de citoquinas.

Tabla 1. (Qiang et al., 2018) (Radu, Bungau, 2021) (Bullock et al., 2018)

### 1.2. Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es la comunidad bacteriana metabólicamente activa más densa del cuerpo humano (Maeda, Takeda, 2019). Alrededor de 400 especies distintas comprenden hasta un total de 100 billones de bacterias, ubicadas de forma creciente desde el estómago hasta la cavidad intestinal, donde llega a alcanzar entre 300 y 600 g (de Lucas Moreno et al., 2019).

Se trata de un ecosistema complejo, dinámico y heterogéneo habitado por microorganismos que interactúan entre sí y con el huésped humano en toda su superficie y en las cavidades conectadas con el exterior. Esta gran biodiversidad facilita el desarrollo de la vida, convirtiéndose en un elemento de peso en la fisiología del tracto gastrointestinal (Guarner, Malagelada, 2003).

La microbiota intestinal juega un papel relevante en la salud y en la enfermedad y, aunque aún no existan respuestas definitivas que describan cómo es la simbiosis óptima entre microorganismos y hospedador, o cuál es la proporción o combinación de microorganismos más adecuada para el ser humano (Álvarez et al., 2021), se conoce que una de sus principales funciones es mantener la homeostasis del sistema inmunitario, por lo que esta va a verse afectada por cualquier cambio en su población (Li, Wang, 2021).

Las principales funciones de la flora intestinal son *a)* nutrición y metabolismo; *b)* protección, y *c)* funciones tróficas.

En primer lugar, tiene la capacidad de fermentar productos de la dieta no digeribles, permitiendo obtener energía metabólica y sintetizar vitaminas. El proceso de

fermentación de hidratos de carbono (CH) genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato, con función trófica en el epitelio intestinal.

Por otro lado, el ecosistema intestinal protege de la invasión y sobrepoblación de patógenos y oportunistas, ejerciendo una acción barrera. Esta actividad se debe a que la flora autóctona agota los posibles recursos accesibles a estos microorganismos y producen bacteriocinas, sustancias naturales con efecto antimicrobiano que inhiben su crecimiento.

Por último, la microbiota intestinal ejerce una importante función trófica, destacando especialmente la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, lo que favorece su integridad y refuerza las uniones intercelulares. (Guarner Malagelada, 2003) (de Lucas Moreno et al., 2019).

#### **1.2.1. Composición de la microbiota intestinal**

La composición normal de la microbiota intestinal incluye principalmente cuatro categorías, que son *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinomycetes* y *Proteus*, siendo la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* un parámetro importante para reflejar un trastorno en la composición (Chen et al., 2021), dado que representan más del 90% de la población (50-80% *Bacteroidetes* y 25-50% *Firmicutes*), perteneciendo el 10% restante a *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*, además de levaduras, fagos y protistas (de Lucas Moreno et al., 2019) (Álvarez et al., 2021). Sin embargo, la diversidad de la población bacteriana intestinal no es estática y puede verse afectada por diversos parámetros como la dieta, probióticos, prebióticos, antibióticos, enzimas exógenas, trasplante de microbiota fecal (FMT) y elementos ambientales adicionales (Li, Wang, 2021).

Los géneros bacterianos principales se muestran en la figura 1. Cada individuo cuenta con distintos patrones de comunidades bacterianas a nivel de cepa, además de ser las proporciones de estos microorganismos variables en cada tramo del tracto gastrointestinal de un mismo individuo, aunque las diferencias entre varios sujetos son mucho más destacables que las intra-individuales (Álvarez et al., 2021).

Una comunidad microbiana sana habita en un estado de equilibrio entre organismos simbioses y patobioses que se caracteriza por tener una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador a través de simbiosis, conociéndose esta

situación como “eubiosis”. El término patobionte se puede definir como aquella población que solo en condiciones particulares tiene la capacidad de provocar una inflamación descontrolada y, con ello una posible enfermedad (Dourado et al., 2020).

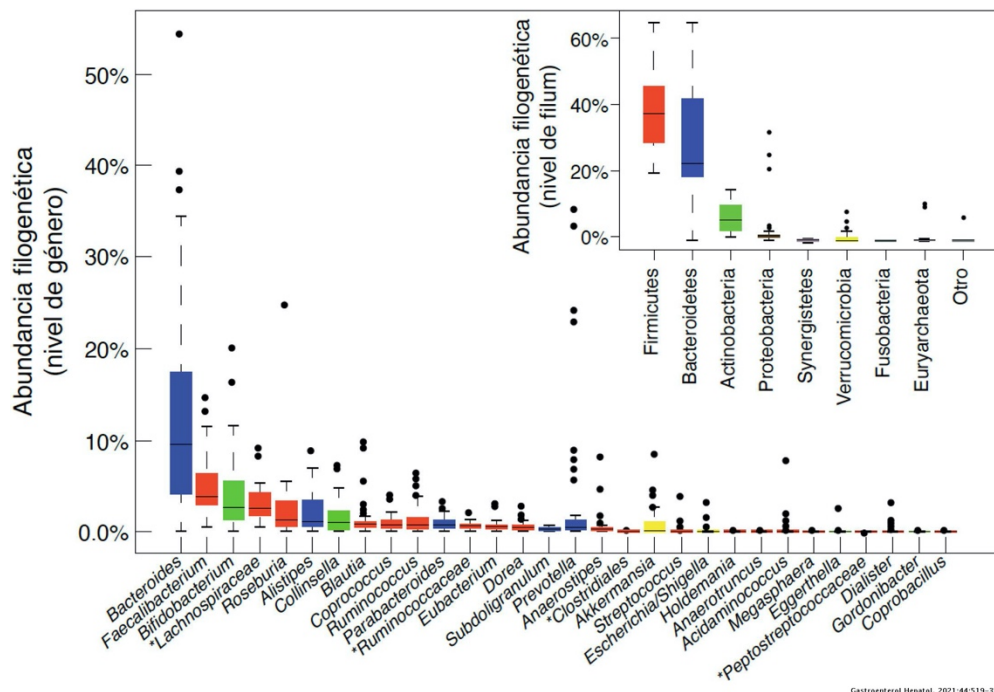


Figura 1. Composición bacteriana de la microbiota intestinal a nivel de género y a nivel de filum o clase, obtenida mediante secuenciación masiva de ADN extraído de muestras fecales de individuos españoles y daneses de la cohorte MetaHIT (Álvarez et al., 2021).

Aunque cada individuo alberga una composición distinta, de forma general existen unos patrones que se repiten en los distintos individuos y se definen como enterotipos. El concepto de enterotipo sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano conforma estados internos de simbiosis entre los distintos miembros que integra, explicando así la estabilidad del ecosistema.

La colonización microbiana y su desarrollo comienza en el parto, siendo estas primeras fases de colonización cruciales para las funciones inmunitarias. Tras el nacimiento, las principales especies presentes son enterobacterias, como *Escherichia coli* y *Lactobacillus spp.* Si bien es cierto, se han observado diferencias entre nacimientos por cesárea y vía vaginal, al igual que la lactancia es un factor importante en la transmisión de flora bacteriana (Milani et al., 2017).



Conforme el individuo crece, la adquisición de la microbiota se ve influida por numerosos factores. Las bacterias comienzan a consumir oxígeno hasta crear un ambiente predominado por especies anaerobias obligadas tales como *Bacteroides*, *Clostridia*, *Eubacteria* y *Bifidobacteria*. Cuando se alcanzan los 2 años, se estabiliza la flora de forma casi definitiva para el individuo (Guarner, Malagelada, 2003).

Con la llegada de la senescencia se inicia un nuevo periodo de inestabilidad, que se le asocia a pérdida de diversidad microbiana y en sus proporciones (Álvarez et al., 2021).

Estos microorganismos intestinales participan en el control del sistema inmune local y sistémico, modulando el proceso inflamatorio, lo que conduce a su participación en la inmunidad innata y adaptativa y, por tanto, a su papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la AR (Li, Wang, 2021). Además, múltiples terapias comúnmente utilizadas para tratar la AR pueden alterar la diversidad de la microbiota, lo que sugiere que la modulación de la microbiota intestinal puede ayudar a prevenir o tratar la enfermedad (Zhao et al., 2022).

### **1.3. Factores que afectan a la microbiota intestinal**

Varios de los factores de riesgo que afectan a la enfermedad también van a tener repercusión sobre la flora intestinal. Entre ellos se puede destacar el “estilo de vida”, que puede influir de forma positiva o negativa en función de los hábitos de los pacientes y, en consecuencia, mejorar el grado de actividad de la enfermedad o evitar su empeoramiento (de Lucas Moreno et al., 2019).

#### **1.3.1. Dieta**

A lo largo de los años, la dieta mediterránea (DM) ha establecido una serie de patrones respecto al consumo de alimentos que engloban un modelo nutricional ideal formado principalmente por aceite de oliva, cereales, frutas y verduras, y de forma moderada, lácteos, pescado y carnes. Todo ello acompañado de un bajo consumo de sal, azúcar y grasas que favorecen unos niveles adecuados de antioxidantes y del perfil lipídico e inflamatorio (Dourado et al., 2020).

Los principales componentes de la MD van a ser por tanto ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3, monoinsaturados (MUFA), fibra dietética y polifenoles.

Destaca el consumo de hidratos de carbono complejos, especialmente la fibra, con la capacidad de reducir la proporción de bacterias patógenas tales como *Escherichia*

*coli*, *Salmonella spp.* y *Listeria spp.* a la vez que estimulan el crecimiento de beneficiosos como *Bifidobacterium spp.* y *Faecalibacterium praznii* (de Lucas Moreno et al., 2019). Otro de los beneficios del consumo de fibra es la capacidad de estimular a la microbiota para generar AGCC. Los AGCC, como butirato, acetato o propionato son metabolitos clave producto de la fermentación microbiana de las fibras dietéticas que pueden actuar como moléculas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora.

Los polifenoles, además de estimular la flora para elevar la producción de AGCC, tienen la capacidad de mejorar la función barrera intestinal. Su presencia es elevada en gran cantidad de alimentos de la DM como el vino, frutas y verduras (Dourado et al., 2020).

En cuanto al consumo de proteínas y grasas, su fuente va a ser la responsable de determinar su actividad. El ácido linoleico (LA), precursor de PUFA n-6, y alfa linolénico (ALA), precursor de PUFA n-3, son ácidos grasos esenciales. Respecto a su origen, LA y PUFA n-6 son principalmente de origen animal y tienen efecto proinflamatorio, mientras que ALA se obtiene de vegetales de hoja verde y PUFA n-3 del pescado azul, aves o frutos secos, presentando un papel antiinflamatorio y protector. Dado que el ratio n-3/n-6 en la MD es elevado, consecuentemente va a tener un perfil antiinflamatorio (Dourado et al., 2020).

De forma beneficiosa, las proteínas tienen la capacidad de estimular la diversidad microbiana, sin embargo, aumenta también la cantidad de bacterias patógenas y compuestos tóxicos. A su vez, un elevado consumo de grasa reduce la diversidad microbiana, especialmente de géneros protectores (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*) y eleva la permeabilidad intestinal permitiendo así que aumenten lipopolisacáridos en sangre (LPS), considerados una endotoxina (de Lucas Moreno et al., 2019)

En conclusión, la adherencia a la MD está relacionada con la composición de la microbiota intestinal y, su adopción puede beneficiar la resistencia de la barrera intestinal. Algunas de las estrategias que mejoran su función son el consumo de *a*) dietas ricas en fibras de origen vegetal, *b*) fuentes de polifenoles como aceite de oliva y *c*) ingesta adecuada de PUFA n-3 que mejoren el ratio n-3/n-6 (Dourado et al., 2020).

### **1.3.2. Ejercicio físico**

La realización de ejercicio físico estimula la producción de butirato y permite que los AGCC eleven los niveles de fosforilación de AMPK en los músculos. Además, durante la práctica se liberan hormonas y neurotransmisores tales como serotonina y ácido gamma amino-butírico, con receptores en la microbiota intestinal, por lo que existe una relación cerebro-intestino (de Lucas Moreno et al., 2019).

Los receptores TLR-4 también participan en la inflamación al unirse al LPS, que se considera en elevada magnitud en individuos sedentarios y es por tanto perjudicial. Ante este acontecimiento, el deporte tiene la capacidad de reducir los niveles de biosíntesis de LPS y, con ello, la inflamación.

Se recomienda en consecuencia realizar ejercicio cardiovascular de resistencia moderada, ya que ha demostrado estimular la liberación de citoquinas antiinflamatorias, reducir la liberación de citoquinas proinflamatorias y la permeabilidad intestinal evitando así la translocación de bacterias, además de mantener el espesor de la mucosa, para que los microorganismos no se adhieran al epitelio intestinal. (Mohr et al., 2020).

## **2. Objetivos**

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el papel que juega la microbiota intestinal en el desarrollo de la AR, recopilando información sobre qué especies de la microbiota intestinal normal están implicadas, centrado mayoritariamente en ensayos preclínicos y en algunos ensayos clínicos.

También esta revisión tiene como objetivo analizar cómo el tratamiento que normalmente se emplea para la AR puede afectar en la composición de la microbiota intestinal.

## **3. Metodología**

Para esta revisión bibliográfica bajo el título “El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la artritis reumatoide” se ha realizado una rigurosa y exhaustiva búsqueda de artículos científicos, revisiones y ensayos, por lo general preclínicos,

mayoritariamente en inglés en bases de datos oficiales, empleando como principales fuentes de información Pubmed, Clinical Trials y Google académico.

De igual modo, se ha consultado en páginas web de rigor científico como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Española del Medicamento (AEMPS).

Los términos de búsqueda más empleados para realizar esta revisión han sido: rheumatoid arthritis, gut microbiota, microbiome, dysbiosis, inflammation, autoimmunity, autoimmune disease, permeability, probiotics.

Los criterios de búsqueda establecidos en las bases de datos utilizadas han sido en su mayoría de una antigüedad máxima de 5 años, aunque debido a la baja cantidad de artículos disponibles algunos de ellos pertenecen a años anteriores, todos ellos centrados en el desarrollo de la AR y las modificaciones de la microbiota intestinal que conlleva el progreso de la enfermedad.

#### **4. Resultados y discusión**

##### **4.1. Relación de la microbiota intestinal en la enfermedad**

Con mayor frecuencia se evidencia la implicación de la microbiota intestinal en la patogenia de multitud de trastornos intestinales y extraintestinales. Además, la disbiosis dentro del intestino está estrechamente relacionada con el sistema inmunitario de la mucosa intestinal, que se ha asociado con enfermedades autoinmunes, incluida la AR (Li, Wang, 2021). Las variaciones dentro de esta población bacteriana se desarrollan en una etapa prematura de la enfermedad.

De esta forma, diferentes cepas bacterianas juegan un papel diferente sobre los efectos reguladores del sistema inmunológico, algunas estimulando la respuesta inmune y beneficiando a pacientes inmunocomprometidos, mientras que otras cepas pueden suprimir dicha respuesta inmune (Zhao et al., 2022).

En un estudio realizado, encontramos que los controles sanos y los pacientes con AR mostraron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal, asociándose con un aumento o una disminución de ciertas poblaciones bacterianas (Li, Wang, 2021). Según varios estudios, se ha demostrado que *Prevotella copri*, *Collinsella* y *Lactobacillus salivarius* eran abundantes en pacientes con AR, mientras que

*Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Veillonella* y *Haemophilus* se encontraban disminuidas (Maeda, Takeda, 2019), siendo por tanto la disbiosis un sello distintivo de la enfermedad.

Una alteración de la microbiota puede desencadenar la activación aberrante de las células inmunitarias innatas, lo que conduce a una regulación positiva de citoquinas proinflamatorias, así como una reducción de citoquinas antiinflamatorias y una activación de linfocitos T y B (Zhao et al., 2022).

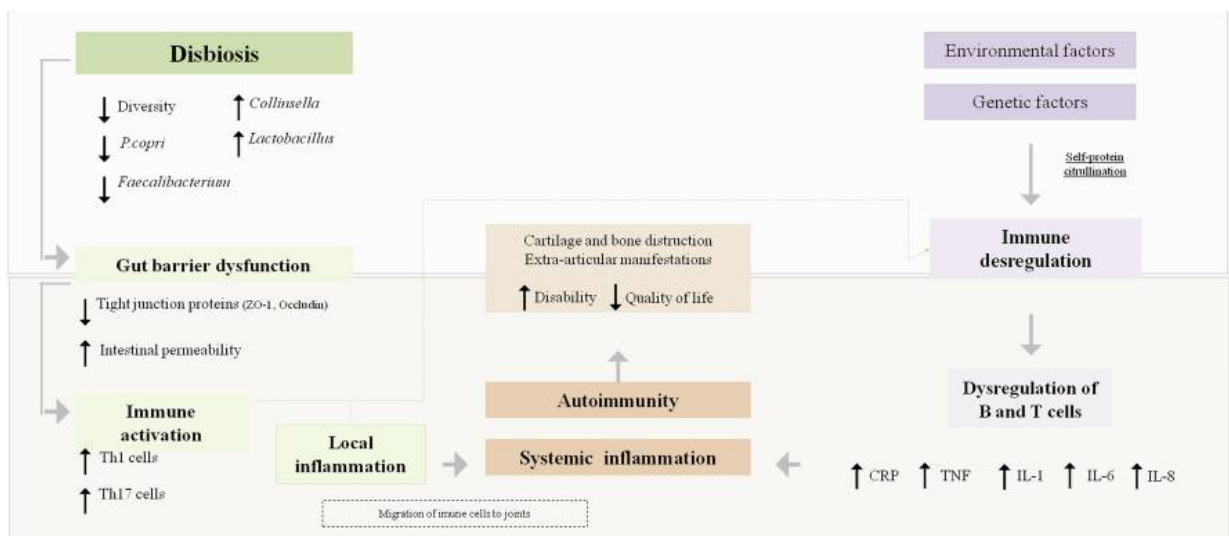


Figura 2. Fisiopatología de la artritis reumatoide y los mecanismos propuestos por los cuales la microbiota intestinal podría influir en su patogénesis (Ferro et al., 2021).

#### 4.2. Disfunción de la barrera intestinal

El tracto gastrointestinal es una barrera selectiva constituida por células epiteliales, que limitan el contacto directo de microorganismos con células inmunes especializadas de la lámina propia, y su propagación sistémica, contribuyendo a la homeostasis inmunológica. En la lámina propia los macrófagos fagocitan y eliminan microorganismos que hubieran penetrado a través del epitelio intestinal. (Álvarez et al., 2021).

La mucosa intestinal es una barrera que previene la invasión de patógenos y sustancias nocivas. En pacientes de AR su integridad se ve afectada, lo que conduce a la translocación de bacterias hacia el tejido intestinal e incluso la circulación (Zhao et al., 2022). En esta situación de disbiosis se produce un desequilibrio cualitativo y/o cuantitativo de la composición y funciones de la microbiota, viéndose afectadas

especies beneficiosas, que normalmente son dominantes y un aumento de especies minoritarias (Álvarez et al., 2021).

En consecuencia, cuando la resistencia de esta barrera se ve modificada, se va a desencadenar una respuesta inmune alterada que termina en inflamación, elevando el riesgo de desarrollar la enfermedad (Dourado et al., 2020).

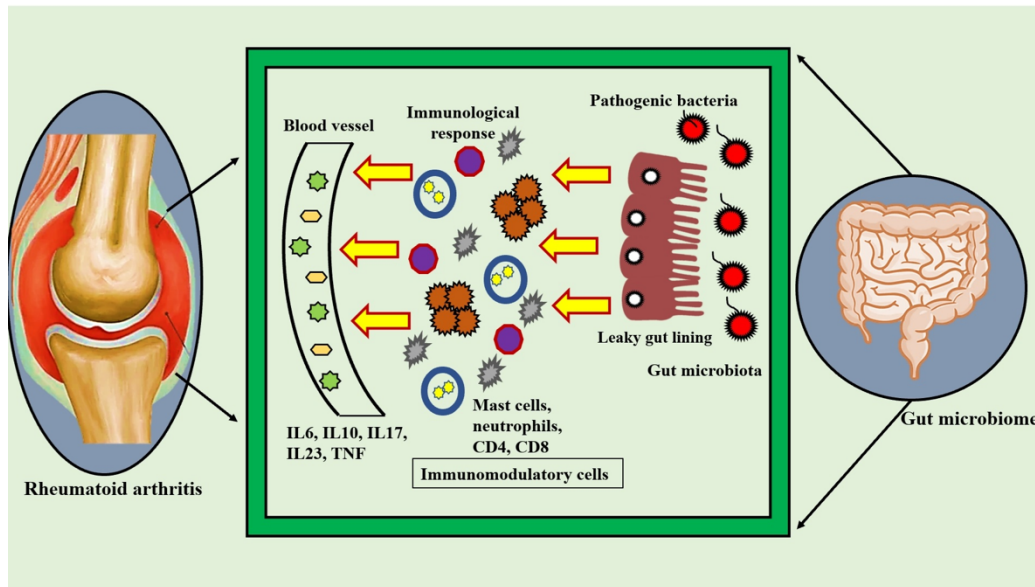


Figura 3. (Bungau et al., 2021)

### 4.3. Disbiosis en la AR

#### 4.3.1. *Prevotella copri*

Utilizando técnicas de secuenciación de ARN/ADN 16S, varios estudios han mostrado cantidades considerablemente elevadas de *P.copri* y sus anticuerpos en pacientes, en comparación con controles sanos (Alpizar-Rodriguez et al., 2019) (Scher et al., 2013). Esta especie es responsable del proceso de disbiosis intestinal en estados tempranos de la enfermedad.

Se ha establecido su capacidad para estimular la producción de citoquinas relacionadas con las células Th17, concretamente IL-6 e IL-23 y activa el receptor TLR-2 de las células epiteliales intestinales (Li, Wang, 2021) (Paul AK et al., 2021). Por tanto, estos datos indican que las especies de *Prevotella*, especialmente *P.copri*, desencadenan el desarrollo de AR debido a una mayor inflamación de la mucosa.

Por el contrario, varios estudios han demostrado que el género *Prevotella* es una de las principales bacterias comensales en sujetos sanos y desempeñan funciones

beneficiosas en el huésped, al contribuir en la descomposición de polisacáridos, siendo su presencia relevante para el consumo de carbohidratos y dietas altas en fibra (Paul AK et al., 2021), por tanto, las especies de *Prevotella* son detectables en el intestino de pacientes con AR y también en algunos individuos sanos, lo cual sería un tema futuro interesante el de aclarar qué componentes de este género conducen al desarrollo de AR (Maeda, Takeda, 2019).

#### **4.3.2. *Prevotella histicola***

Un estudio reciente demostró que la presencia de *P. histicola* procedente del intestino de humanos sanos disminuyó la gravedad de AR inducida por colágeno (CIA) en ratones. Los ratones tratados con *P. histicola* mostraron una mejora de los signos y síntomas de la enfermedad a través de una reducción de la permeabilidad intestinal (Marietta et al., 2016). Este estudio argumenta que el tratamiento en ratones mediante la administración oral de esta cepa evita el desarrollo y modular la gravedad de la enfermedad sin suprimir la respuesta inmunitaria innata.

Esta especie demostró conseguir proteger la mucosa intestinal mediante la estimulación enzimática de compuestos antimicrobianos, tener efectos antiinflamatorios al aumentar el número de células T reguladoras de IL-10 en el intestino, y reducir la respuesta inflamatoria de células Th17 (Maeda, Takeda, 2019) (Paul AK et al., 2021), suprimiendo, por tanto, la inducción de AR al demostrar una influencia profiláctica en modelos murinos (Marietta et al., 2016) (Li, Wang, 2021).

#### **4.3.3. *Prevotella intestinalis***

Junto a *P. histicola*, *P. intestinalis* ha mostrado resultados inmunomoduladores. Presenta la capacidad de reducir la producción de AGCC e IL-18 en el intestino, lo que conduce a disminuir la presencia de bacterias productoras de acetato, como es el caso de *P. copri* (Iljazovic et al., 2020) (Paul AK et al., 2021).

Estos resultados diferentes muestran la diversidad genética entre especies de *Prevotella*.

#### **4.3.4. *Prevotella intermedia***

La presencia de *Prevotella intermedia* se ve incrementada en la enfermedad, lo cual provoca la activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y con ello un aumento de la prostaglandina E2, siendo esto responsable de algunas manifestaciones de la enfermedad como son el dolor articular, el metabolismo óseo, la inflamación y la respuesta inmune de la AR (Paul AK et al., 2021).

#### **4.3.5. *Collinsella aerofaciens***

Un mecanismo por el cual *Collinsella*, que se encuentra aumentada en pacientes de AR, contribuye a la patogénesis de la enfermedad, es que aumenta permeabilidad intestinal al reducir la expresión de proteínas de unión estrecha en el intestino humano, lo cual desemboca en la entrada especies microbianas en la lámina propia (Chen et al., 2016). *Collinsella* influye también en la producción epitelial de citoquinas proinflamatorias como IL-17 $\alpha$  y las quimiocinas CXCL1 y CXCL5, lo que puede conducir al reclutamiento de neutrófilos y la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B (Pickens et al., 2015).

#### **4.3.6. *Eggerthella lenta***

Este es otro microorganismo que se detectó en abundancia en pacientes con AR (Li, Wang, 2021). *E. lenta* usa ornitina como sustrato para producir energía, generando citrulina y fosfato de carbamiol como subproductos. En base a la elevada abundancia de *Eggerthella*, se predice que los pacientes de AR pueden mostrar mayores niveles de citrulina en el intestino, disponible para la citrulinación, contra la cual se pueden formar anticuerpos (Chen et al., 2016).

#### **4.3.7. *Porphyromonas gingivalis***

*Porphyromonas gingivalis* es una de las principales bacterias responsables de la enfermedad periodontal, que se relaciona a su vez con un mayor riesgo de sufrir AR (Mikuls et al., 2015).

La presencia de periodontitis en pacientes con AR se asocia con niveles de anticuerpos anti-CCP43 (Maeda, Takeda, 2019).



Su crecimiento en la cavidad oral es concomitante al aumento de niveles de *P. copri* en el intestino, pudiendo translocarse a tejido sinovial y causar citrulinación de proteínas, que a su vez producen respuestas inflamatorias sistémicas (Paul AK et al., 2021).

#### **4.3.8. *Faecalibacterium prausnitzii***

*F. prausnitzii*, bacteria anaerobia perteneciente al phylum *Firmicutes*, es uno de los principales componentes de la microbiota intestinal y responsable de la producción de butirato en el colon humano, que estimula la secreción de mucina y la lubricación del epitelio, manteniendo así su integridad (Paul AK et al., 2021). Además de ésta, presenta otras funciones como ejercer efectos antiinflamatorios y mantener la integridad de la barrera intestinal y el equilibrio Th17/Treg (Zhao et al., 2022). Se ha considerado como un bioindicador de la salud humana, ya que, al disminuir su población, se favorecen los procesos inflamatorios debido a que se reduce la lubricación del epitelio, volviéndose más vulnerable al ataque de patógenos. A medida que disminuye su población, el intestino se vuelve más vulnerable a organismos oportunistas como *Collinsella* y *Eggerthella* que atraviesan la lámina propia debido a que aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal (Paul AK et al., 2021).

Parece interesante su uso como componente activo de las formulaciones de probióticos (Ferreira-Halder et al., 2017)

#### **4.3.9. *Lactobacillus spp***

Las especies de *Lactobacillus* en pacientes con AR se encuentran disminuidas con respecto a su abundancia en individuos control (Sun et al., 2019). Su mecanismo de acción contra la AR aún no está claro hasta la fecha, aunque tiene la capacidad de conseguir una importante reducción de citoquinas proinflamatorias (IL-17, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ ), estrés oxidativo, de la infiltración de linfocitos en articulaciones, del dolor y daño del cartílago y del crecimiento de *Bacteroides*, *Escherichia* y *Shigella* en el intestino, a la vez que tiene la capacidad de estimular la secreción citoquinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) y AGCC (Bungau et al., 2021). Este género presenta gran repercusión debido al empleo de muchas de sus especies como probióticos que mejoran la flora intestinal. Algunas especies como *Lactobacillus casei* ha demostrado conseguir aliviar síntomas de

la enfermedad al equilibrar el balance entre células T reguladoras (Treg), encargadas de controlar a las células Th, y las Th17, modulando, por tanto, la abundancia de estas últimas en la cavidad intestinal (Paul AK et al., 2021).

ESPECIE	CAMBIO EN DISBIOSIS	ACTIVIDAD
<b><i>P.copri</i></b>	aumento	-Estimula (+) IL-6 e IL-23 -Activa receptores TLR-2 -Causa inflamación intestinal
<b><i>P.histicola</i></b>	aumento	-Libera compuestos antimicrobianos -(+) IL-10 -Reduce la respuesta inflamatoria de Th17
<b><i>P.intestinalis</i></b>	aumento	-Reduce AGCC e IL-18, lo que reduce la proporción de <i>P.copri</i> -Efectos inmunomoduladores
<b><i>P.intermedia</i></b>	aumento	-(+) COX-2, lo que aumenta PG E2 y aumenta la sintomatología de AR
<b><i>C.aerofaciens</i></b>	aumento	-(+) IL-17 $\alpha$ y quimiocinas CXCL1 y CXC5 activando la vía NF-kB y neutrófilos -Reduce el nº de proteínas de unión estrecha, aumentando la permeabilidad
<b><i>E.lenta</i></b>	Aumento	- (+) citrulinación de residuos de arginina en citrulina
<b><i>P.gingivalis</i></b>	aumento	-Crecimiento concomitante a <i>P.copri</i> - (+) respuesta inflamatoria sistémica -Capacidad de migración al tejido sinovial provocando citrulinación
<b><i>F.prausnitzii</i></b>	disminuye	-Responsable de la formación de butirato -Al disminuir reduce la lubricación del epitelio y aumenta la posibilidad de crecimiento de <i>Eggertella</i> y <i>Collinsella</i>
<b><i>Lactobacillus spp.</i></b>	disminuye	-Reduce citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo, daño del cartílago, infiltración de linfocitos y crecimiento de <i>Bacteroides</i> , <i>Escherichia</i> y <i>Shigella</i> -Libera citoquinas antiinflamatorias y AGCC

Tabla 2. (Paul AK et al.,2020), (Li, Wang, 2021), (Maeda, Takeda, 2019), (Chen et al., 2016).

En cuanto al subgrupo *Bacteroides fragilis*, el género *Bifidobacterium* y las especies *Eubacterium rectale* y *Clostridium coccooides* se redujeron en pacientes con AR (Sun et al., 2019), además de consumirse, tanto en la cavidad oral como intestinal, el género *Haemophilus spp.* y sobre expresarse *Lactobacillus salivarius* en fases tempranas (Lorenzo et al., 2019).

#### **4.4. Efectos del tratamiento de la enfermedad sobre la microbiota**

Aunque aún se conoce poco sobre su papel sobre la microbiota intestinal, los FARME pueden afectar y remodelar indirectamente su estructura y función ejerciendo una regulación positiva sobre ella y los efectos terapéuticos, a la vez que, el microbioma puede afectar al metabolismo y biodisponibilidad de dichos xenobióticos (Ferro et al., 2021).

El tratamiento con MTX presenta una relación bidireccional con la microbiota, dado que a dosis bajas ha demostrado que restaura parcialmente la composición normal de la microbiota intestinal en pacientes con AR enriqueciendo su diversidad, de manera que la microbiota puede ser un predictor de la respuesta clínica al fármaco (Cronstein, Aune, 2020) (Weinblatt, 2018). Sin embargo, la exposición a largo plazo puede provocar modificaciones en la diversidad y función del ecosistema, induciendo daños gastrointestinales (Emery et al., 2008). La microbiota intestinal, además, puede modificar la biodisponibilidad del fármaco (Yan et al., 2021).

La sulfasalazina, otro FARME, es un profármaco que se escinde por la acción de enzimas azoreductasas bacterianas en el intestino en los fármacos activos mesalazina (5-ASA) y sulfapiridina (Zhao et al., 2022). Este último afecta al sistema inmunitario normalizando la elevada actividad de los linfocitos.

El uso de fármacos TNFi puede modificar la comunidad microbiana de manera que permite la parcial restauración de la disbiosis de la flora. El tratamiento con Adalimumab (ADA) provoca modificaciones a corto plazo en la flora (Chen et al., 2021). Del mismo modo el tratamiento con Etanercept, también mostró beneficios sobre la restauración de la microbiota de pacientes con AR al asociarse con un enriquecimiento de cianobacterias. (Zhao et al., 2022). Especies como *P.copri* y *F.prausnitzii* modificaron sus proporciones, lo que sugiere la capacidad de estos fármacos en la restauración de la eubiosis (Peretti et al., 2023).

Estos resultados indican la utilidad de la microbiota como un apto biomarcador de la enfermedad y una compleja relación entre ella y los fármacos usados en el tratamiento de la AR, siendo muchos de estos, no solo responsables de la remisión del estado inflamatorio de la enfermedad, sino también de la disbiosis de la flora intestinal.

#### **4.5. Efectos de los probióticos en la AR**

Los probióticos, definidos por la OMS como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped” (Schrezenmeir et al., 2001), pueden reducir la abundancia de bacterias patógenas compitiendo por los sitios de nutrición y colonización al adherirse a la mucosa, de forma que, evitan la entrada de estos microorganismos dañinos y consiguen reequilibrar la microbiota a la vez que alivian síntomas de la AR y fortalecen la barrera intestinal (Ferro et al., 2021) (Lorenzo et al., 2019).

Los probióticos presentan actividad inmunomoduladora, regulan la permeabilidad de la barrera intestinal y compiten con patobiontes (Dourado et al., 2020).

Numerosas cepas bacterianas presentan efectos beneficiosos sobre la salud humana. Los géneros más reconocidos son *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp*, cuyos beneficios sobre la AR se han evidenciado tanto de forma aislada como en conjunto, siendo capaces de aumentar la producción de AGCC y, con ello, de mejorar la barrera intestinal, aunque la eficacia de los probióticos depende de la cepa microbiana y de las condiciones fisiopatológicas del huésped (Ferro et al., 2021).

Los probióticos que contienen *Lactobacillus spp*. son comúnmente utilizados como suplementos en el control de diarreas, disentería, desarrollo de inmunidad y mantener nuestra salud, ya que pueden sobrevivir en un ambiente gastrointestinal ácido, y la presencia de glucosa ayuda a su supervivencia (Corcoran et al., 2005).

En condiciones normales, la microbiota aporta vitaminas esenciales como las del complejo B, ácido fólico, tetrahidrofolato y vitamina K. Se ha contemplado un nivel bajo de vitamina B6 en plasma en afecciones inflamatorias como la AR, además de que el tratamiento prolongado con AINEs impide el metabolismo de dicha vitamina. Esta secreción alterada de vitaminas esenciales, especialmente vitamina B6, puede causar AR y complicaciones vasculares (Sande et al., 2019).

Una colonización adecuada de *Lactobacillus spp.*, destacando *L.rhamnosus* y *L.casei*, puede mejorar la integridad del epitelio intestinal al actuar sobre las proteínas de unión estrecha, y disminuir su susceptibilidad a infecciones por especies como *Bacteroides*, *Escherichia* y *Shigella*. Las bacterias van a secretar vitaminas y AGCC (ácido láctico, acético y poliglutámico), dando soporte nutricional y reduciendo el pH intestinal, evitando que colonicen bacterias patógenas (Paul AK et al., 2021).

Varios estudios se han centrado en la administración de *L.casei*, ya que su administración diaria durante un tratamiento de 8 semanas obtuvo resultados positivos como la reducción de la inflamación de las articulaciones, citoquinas proinflamatorias y la infiltración de linfocitos, mejorando la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones (DAS-28) y los valores de proteína C reactiva (PCR), así como aumentando los niveles plasmáticos de IL-4 e IL-10 (Alipour et al., 2014). Además, su administración conjunta con *L. acidophilus* ha demostrado efectos comparables al tratamiento con indometacina en parámetros como la puntuación DAS-28, y cualidades antiinflamatorias y antiartríticas (Lorenzo et al., 2019).

#### **4.6. Efecto de los prebióticos en la AR**

Los prebióticos son ingredientes no digeribles presentes en los alimentos que estimulan el crecimiento y actividad de determinadas cepas debido a que llegan al colon de forma inalterada y ahí van a ser utilizados por la flora autóctona, dado que cuentan con enzimas adecuadas para su descomposición (Guarner, Malagelada, 2003).

Algunos datos sobre sus efectos en artropatías inflamatorias como la AR demuestran su habilidad para reequilibrar la diversidad de la flora intestinal mediante la secreción de células T reguladoras, que regulan la respuesta inmune liderada por las células Th (Jadhav et al., 2020)

Además, con mayor frecuencia está despertando interés el consumo de alimentos y bebidas fermentados como alternativa a los probióticos debido a sus contrastados beneficios sobre la enfermedad. Son productos elaborados a partir del crecimiento de especies bacterianas, entre las cuales se pueden encontrar géneros con un papel relevante en la enfermedad como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, microorganismos vivos promotores de la salud que reducen el riesgo de translocación de patógenos a la cavidad intestinal (Melini et al., 2019), y actúan como mediadores entre los alimentos y

el desarrollo de inflamación (Stiemsma et al., 2020). Algunos de estos alimentos son el yogur, kéfir, chucrut, miso o kombucha, los cuales se elaboran bajo crecimiento microbiano controlado y han demostrado tener un papel protector contra trastornos metabólicos e inmunes y contener componentes promotores de la salud (Dourado et al., 2020).

En conclusión, respecto a los alimentos fermentados, a pesar de que sus beneficios no son equiparables a los de los probióticos debido a que están limitados por la proporción de microorganismos que contienen, presentan una potencial promoción de la salud. Pueden colonizar la cavidad intestinal a corto plazo permitiendo sintetizar componentes bioactivos y evitar el crecimiento de patógenos, y también reducen la proporción de marcadores inflamatorios de la AR. Son, por tanto, alimentos atractivos para incluir en patrones dietéticos saludables como la dieta mediterránea, ya que ambos destacan por su actividad antiinflamatoria (Ferro et al., 2021).

#### **4.7. Efecto del Trasplante de Microbiota Fecal**

El empleo de métodos como FMT para modular la microbiota intestinal puede ser prometedor para el avance personalizado de la enfermedad en el futuro (Peretti et al., 2023). Los nuevos conocimientos sobre la alteración de la flora intestinal proponen la posibilidad de tratar al paciente mediante FMT, una herramienta emergente que permite lograr una correcta repoblación de microorganismos, logrando una población intestinal normal y mejorar el estado inflamatorio (Zeng et al., 2020).

Con este método se logra transmitir los microorganismos de la flora intestinal del individuo donador al aparato digestivo del paciente receptor, alcanzándose así la eubiosis (Belvoncikova et al., 2020). El uso de FMT se empleaba principalmente a enfermos con infecciones por *Clostridioides difficile*, y su eficacia ha hecho que adquiera popularidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR (Beyi et al., 2022).

Sin embargo, este método se encuentra aún en estudio en cuanto a dosis, frecuencia y duración de sus efectos (Zeng et al., 2020) en enfermedades extraintestinales como la AR, donde el papel de la microbiota intestinal cada vez es más fundamental, y se plantea como un tratamiento potencial dada su capacidad para reducir valores de parámetros como FR, DAS-28 y la evolución del estado de salud. Por tanto, a pesar de ser pocos los

estudios clínicos sobre este tratamiento, sus resultados positivos hacen que sea una potencial herramienta en el futuro de la enfermedad, siendo la búsqueda de la eubiosis intestinal una de las pautas clínicas en el abordaje terapéutico (Belvoncikova et al., 2022).

## 5. Conclusiones

La información recopilada en el presente trabajo bibliográfico nos permite concluir que:

1. En la actualidad, el papel de la microbiota en la AR despierta gran interés, a pesar de presentar gran complejidad debido a la diversidad inter e intraindividual, dado que cada paciente presenta una microbiota intestinal única que, además puede verse afectada por numerosos factores. Las variaciones de la microbiota intestinal a lo largo de la vida de cada individuo a lo largo de su vida hace que no exista una flora intestinal sana igual para todo el mundo, siendo la proporción de microorganismos adecuada sea diferente para cada uno.
2. La AR se caracteriza por una situación de disbiosis en las determinadas cepas de microorganismos están estrechamente relacionadas con la alteración en los niveles de citoquinas proinflamatorias, sin embargo, se desconoce si dicha disbiosis es causa o consecuencia de los procesos inflamatorios que se producen en la enfermedad.
3. Los tratamientos empleados en el abordaje terapéutico de la enfermedad se centran principalmente en la reducción de los síntomas, por lo que sería de gran interés prestar atención al papel que juegan los microorganismos intestinales en la AR, especialmente haciendo hincapié en tratamientos que moderen la propagación de *P.copri*.
4. Modificaciones del estilo de vida, especialmente en la dieta, junto al empleo de probióticos, prebióticos, tratamiento farmacológico, así como el empleo del método FMT, pueden tener repercusión positiva en los pacientes con AR, permitiendo la disminución de biomarcadores de la enfermedad y la mejoría del estado del paciente al conseguir el restablecimiento del equilibrio de la flora intestinal.

5. Concluimos así que, un control sobre la microbiota intestinal en pacientes con AR podría ayudar a mejorar signos y síntomas de la enfermedad, por tanto, es importante continuar en la investigación preclínica y clínica de este campo.

## 6. Bibliografía

Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif S.K, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: A randomized double-blind clinical trial. *Int. J. Rheum.* 2014; 17(5): 519-527.

Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(5):590-593.

Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(7):519-535.

Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10729.

Beyi AF, Wannemuehler M, Plummer PJ. Impacts of Gut Microbiota on the Immune System and Fecal Microbiota Transplantation as a Re-Emerging Therapy for Autoimmune Diseases. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(8):1093.

Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-507.

Bungau SG, Behl T, Singh A, Sehgal A, Singh S, Chigurupati S, et al. Targeting Probiotics in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2021;13(10):3376.



Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016; 8(1):43.

Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2021; 17(11):625-913.

Chen Z, Zheng X, Wu X, Wu J, Li X, Wei Q, et al. Adalimumab Therapy Restores the Gut Microbiota in patients with ankylosing spondylitis. *Front Immunol.* 2021; 12:700570.

Corcoran BM, Stanton C, Fitzgerald GF, Ross RP. Survival of probiotic lactobacilli in acidic environments is enhanced in the presence of metabolizable sugars. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(6):3060-3067.

Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):145-154.

de Lucas Moreno B, González Soltero R, Bressa C, Bailén M, Larrosa Pérez M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal [Lifestyle modulation of gut microbiota]. *Nutr Hosp.* 2019; 36(3):35-39.

Del Grossi Moura M, Cruz Lopes L, Silva MT, Barberato-Filho S, Motta RHL, Bergamaschi CC. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis. *Systematic review protocol Medicine (Baltimore).* 2018; 97(41):12658.

Dourado E, Ferro M, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2020; 12(11):3504.

Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of Methotrexate Monotherapy With a Combination of Methotrexate and Etanercept in

Active, Early, Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (COMET): A Randomised, Double-Blind, Parallel Treatment Trial. *Lancet*. 2008; 372(9636):375–82.

Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(3):333-345.

Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(6):643-648.

Ferro M, Charneca S, Dourado E, Guerreiro CS, Fonseca JE. Probiotic Supplementation for Rheumatoid Arthritis: A Promising Adjuvant Therapy in the Gut Microbiome Era. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 711-788.

Guarner F, Malagelada JR. La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterología y Hepatología*. 2003; 26: 1-5.

Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018; 6:1-15.

Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021; 12:686155.

Iljazovic A, Roy U, Gálvez EJC, Lesker TR, Zhao B, Gronow A, et al. Perturbation of the gut microbiome by *Prevotella* spp. enhances host susceptibility to mucosal inflammation. *Mucosal Immunol*. 2021;14(1):113-124.

Jadhav P, Jiang Y, Jarr K, Layton C, Ashouri JF, Sinha SR. Efficacy of Dietary Supplements in Inflammatory Bowel Disease and Related Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2020; 12(7):2156.

Larrieu T, Layé S. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front Physiol.* 2018;9:1047.

Li M, Wang F. Role of Intestinal Microbiota on Gut Homeostasis and Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2021;2021:8167283.

Lorenzo D, GianVincenzo Z, Carlo Luca R, Karan G, Jorge V, Roberto M, et al. Oral-Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis?. *J Clin Med.* 2019;8(10):0.

Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1-6.

Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, Jeraldo PR, Lamba A, Patel R, et al. Suppression of Inflammatory Arthritis by Human Gut-Derived *Prevotella histicola* in Humanized Mice. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2878-2888.

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-2219.

Melini F., Melini V., Luziatelli F., Ficca A. G., Ruzzi M. Health-promoting Components in Fermented Foods: An Up-To-Date Systematic Review. *Nutrients.* 2019; 11 (5), 1189.

Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1090-1100.

Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17.

Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerkick CM, Purpura M, Townsend JR, et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;17(1):24.

Opoku YK, Asare KK, Ghartey-Quansah G, Afrifa J, Bentsi-Enchill F, Ofori EG, et al. Intestinal microbiome–rheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics. *Front. Microbiol.* 2022;13:996031.

Paul AK, Paul A, Jahan R, Jannat K, Bondhon TA, Hasan A, et al. Probiotics and Amelioration of Rheumatoid Arthritis: Significant Roles of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Microorganisms.* 2021; 9(5):10-70.

Pereira L, Monteiro R. Tailoring gut microbiota with a combination of Vitamin K and probiotics as a possible adjuvant in the treatment of rheumatic arthritis: a systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;51:37-49.

Peretti S, Torracchi S, Russo E, Bonomi F, Fiorentini E, Aoufy KE, et al. The Yin-Yang Pharmacomicrobiomics on Treatment Response in Inflammatory Arthritides: A Narrative Review. *Genes (Basel).* 2023;14(1):89.

Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R, et al. Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019; 31(5):517–524.

Petrovská N., Prajzlerová K., Vencovský J., Šenolt L., Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102797.

Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, Gonzalez M, Pope RM, Mandelin AM, et al. Anti-CXCL5 therapy ameliorates IL-17-induced arthritis by decreasing joint vascularization. *Angiogenesis.* 2011;14(4):443-455.

Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021 Oct 23;10(11):28-57.

Sánchez-Ramón, López-Longo, Carreño. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología clínica*. 2011;6: 20-24.

Sande JS, Ulvik A, Midttun Ø, Ueland PM, Hammer HB, Valen M, et al. Vitamin B-6 Status Correlates with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients During Treatment with TNF $\alpha$  Inhibitors. *J Nutr*. 2019;149(5):770–775.

Scherer 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*. 2013;2:e01202.

Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102400.

Schrezenmeir, J. and M. Vrese. Probiotics, prebiotics, and symbiotic—approaching a definition. *Am J Clin Nut*. 2001;73(2):361-364.

Stiemsma LT., Nakamura RE., Nguyen JG., Michels KB. Does Consumption of Fermented Foods Modify the Human Gut Microbiota? *J. Nutr*. 2020; 150 (7):1680–1692.

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*. 2019;9:369.

Weinblatt ME. Methotrexate: who would have predicted its importance in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):103.

Yan H, Su R, Xue H, Gao C, Li X, Wang C. Pharmacomicrobiology of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Gut Microbiome as Predictor of Therapeutic Response. *Front Immunol*. 2021;12:789334.

Zeng J, Peng L, Zheng W, Huang F, Zhang N, Wu D, et al. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;9(2):906-909.

Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2022;13:1007165.