



FACULDADE DE CIENCIAS

GRAO EN NUTRICIÓN HUMANA E DIETÉTICA

D. Daniel París Lago

**PAPEL MODULADOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE
CADENA CORTA PRODUCIDOS POR LA
MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ARTRITIS
REUMATOIDE**

Traballo Fin de Grao
Xaneiro 2025

INDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN:	5
RESUMO:	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 ARTRITIS REUMATOIDE.....	8
1.1.1 Definición	8
1.1.2 Epidemiología.....	8
1.1.3 Factores de riesgo y patogénesis	8
1.1.4 Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	10
1.1.5 Opciones de tratamiento.....	10
1.2 MICROBIOTA.....	11
1.2.1 Definición y composición	11
1.2.2 Funciones	12
1.2.3 Relación entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.....	13
1.2.4 Modulación de la microbiota intestinal.....	14
1.3 ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA.....	19
1.3.1 Definición	19
1.3.2 Perfil de AGCC	21
1.3.3 Funciones	23
2.OBJETIVOS	24
3.METODOLOGÍA	24
3.1 Estrategia de búsqueda	24
3.2 Evaluación de la calidad	25
3.3 Clasificación de los estudios seleccionados	25
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
4.1 Composición de la microbiota intestinal en pacientes con AR	39
4.2 La fase preclínica de AR está caracterizada por el género <i>Prevotella</i>	39
4.3 Influencia del sexo y la composición corporal en la MI de pacientes con AR	40
4.4 La permeabilidad intestinal se relaciona con la expresión de marcadores inflamatorios en pacientes con AR.....	41
4.5 Intervenciones dietéticas ricas en fibra y AGCC claves en la modulación de los mediadores inflamatorios en pacientes con AR.....	43

5.CONCLUSIONES	45
6.BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXO I. Evaluación de la calidad de las revistas consultadas, según el factor de impacto en JCR en el año de publicación del artículo. Tabla 3.	56

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AR: Artritis reumatoide

MI: Microbiota intestinal

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

Tracto gastrointestinal: TGI

TJ: Uniones estrechas

IgA: Inmunoglobulina A

RF: Factor reumatoideo

ACPA: Anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinadas

FMI: Índice de masa grasa

LES: Lupus eritematoso sistémico

EM: Esclerosis múltiple

OA: Osteoartritis

ETC: Enfermedad del tejido conectivo

EspA: Espondiloartrosis

PsA: Artritis psoriásica

FM: Fibromialgia

ERA: Artritis reumatoide temprana

DM: Dieta Mediterránea

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados

AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados

EPA: Ácido eicosapentaenoico

DHA: Ácido docosahexaenoico

ISAPP: Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos

FOS: Fructooligosacáridos

GOS: Galactooligosacáridos

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

NF- κ B: Factor nuclear cadenas ligeras kappa de las células B

CS: Controles sanos

NORA: Artritis reumatoide de nueva aparición no tratada

MTX: Metotrexato

NO: Óxido nítrico

HDAC: Histona desacetilasa

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

ITF- γ : Interferón gamma

RESUMEN:

PAPEL MODULADOR DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA PRODUCIDOS POR LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la presencia de poliartritis. Su prevalencia se encuentra entre 0,2 y el 1,2%, con mayor frecuencia en mujeres y predominio en áreas urbanas. Su origen es multifactorial, causada principalmente por factores hormonales, inmunológicos, genéticos y ambientales, entre los que se encuentran los microorganismos.

El objetivo de esta revisión es identificar evidencias literarias sobre el papel modulador de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la microbiota intestinal (MI) humana en la AR.

Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos Medline y Scopus, en la que se incluyeron estudios sobre MI y AGCC de tipo observacional y experimental, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 20 años (entre 2005 y 2025). Se ha observado una disminución de la diversidad α y β en la MI en pacientes con AR en comparación con sujetos sanos, así como un aumento de *Escherichia*, *Shigella*, *Collinsella* y *Streptococcus* y agotamiento de *Faecalibacterium*, mientras que las etapas preclínicas de la enfermedad muestran un incremento del género *Prevotella*. En cuanto al filo, se ha observado un predominio de Proteobacterias sobre Firmicutes en pacientes con AR. Por otro lado, intervenciones dietéticas ricas en fibra se han relacionado con un aumento de la variedad de especies beneficiosas productoras de AGCC (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterias*, *Lactobacilos*, *Clostridium coccoides* y *Eubacterium*) así como un descenso de citocinas pro-artríticas (quimiocina proinflamatoria MCP-1 y las citocinas IL-18 e IL-33).

Palabras clave: artritis reumatoide, microbiota intestinal, disbiosis, ácidos grasos de cadena corta, fibra dietética.

RESUMO:

PAPEL MODULADOR DOS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEA CORTA PRODUCIDOS POLA MICROBIOTA INTESTINAL NA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é unha enfermidade autoinmune crónica caracterizada pola presenza de poliartrites. A súa prevalencia atópase entre 0,2 e o 1,2%, con maior frecuencia en mulleres e predominio en áreas urbanas. A súa orixe é multifactorial, causada principalmente por factores hormonais, inmunolóxicos, xenéticos e ambientais, entre os que se encontran os microorganismos.

O obxectivo desta revisión é identificar evidencias literarias sobre o papel modulador dos ácidos graxos de cadea corta (AGCC) producidos pola microbiota intestinal (MI) humana na AR.

Realizouse unha busca nas bases de datos Medline e Scopus, na que se incluíron estudos sobre (MI) e (AGCC) de tipo observacional e experimental, revisións sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos 20 anos (entre 2005 e 2025). Observouse unha diminución da diversidade α e β na MI en pacientes con AR en comparación con suxeitos sans, así como un aumento de *Escherichia*, *Shigella*, *Collinsella* e *Streptococcus* ademais dun esgotamento de *Faecalibacterium*, mentres que as etapas preclínicas da enfermidade mostran un incremento do xénero *Prevotella*. En canto ó filo bacteriano, observouse un predominio de Proteobacterias sobre Firmicutes en pacientes con AR. Por outra banda, intervencións dietéticas ricas en fibra relacionáronse cun aumento da variedade de especies beneficiosas produtoras de AGCC (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterias*, *Lactobacilos*, *Clostridium coccoides* e *Eubacterium*) así como un descenso de citocinas pro-artríticas (quimiocina proinflamatoria MCP-1 e as citocinas IL-18 e IL-33).

Palabras clave: Artrite reumatoide, microbiota intestinal, disbiose, ácidos grasos de cadea corta e fibra dietética.

ABSTRACT

MODULATORY ROLE OF SHORT CHAIN FATTY ACIDS PRODUCED BY THE INTESTINAL MICROBIOTA IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by the presence of polyarthritis. Its prevalence is between 0.2 and 1.2%, more frequently in women and predominantly in urban areas. Its origin is multifactorial, caused mainly by hormonal, immunological, genetic and environmental factors, among which are microorganisms.

The objective of this review is to identify literary evidence on the modulatory role of short-chain fatty acids (SCFAs) produced by the human intestinal microbiota (IM) in RA.

A search was carried out in the Medline and Scopus databases, which included observational and experimental studies on IM and SCFAs, systematic reviews and meta-analyses published in the last 20 years (between 2005 and 2025). A decrease in α and β diversity in IM has been observed in RA patients compared to healthy subjects, as well as an increase in *Escherichia*, *Shigella*, *Collinsella* and *Streptococcus* and depletion of *Faecalibacterium*, while the preclinical stages of the disease show an increase in the genus *Prevotella*. Regarding the phylum, a predominance of Proteobacteria over Firmicutes has been observed in patients with RA. On the other hand, dietary interventions rich in fiber have been related to an increase in the variety of beneficial SCFA-producing species (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Clostridium coccoides* and *Eubacterium*) as well as a decrease in pro-arthritis cytokines (pro-inflammatory chemokine MCP-1 and the cytokines IL-18 and IL-33).

Keywords: rheumatoid arthritis, intestinal microbiota, dysbiosis, short chain fatty acids, dietary fiber.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ARTRITIS REUMATOIDE

1.1.1 Definición

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación poliarticular que provoca daños en los cartílagos y los huesos. Puede afectar a órganos extraarticulares, incluido el corazón, los riñones, los pulmones, el sistema digestivo, los ojos, la piel y el sistema nervioso, afectando gravemente a la función física de un individuo. La evolución de la enfermedad se puede dividir en varias fases: etapa inicial o de susceptibilidad genética, AR preclínica con tolerancia inmunológica alterada y, finalmente, la etapa de aparición de artritis clínica (Radu & Bungau, 2021; Lin et al, 2023)

1.1.2 Epidemiología

Presenta una prevalencia mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, con mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) y predominio en áreas urbanas (Molina et al., 2018). La prevalencia de la AR ha ido aumentando progresivamente en todo el mundo desde 1990 hasta la fecha, aunque se aprecian ciertas diferencias en su evolución, con un mayor aumento en la población española y una disminución en las tasas de prevalencia en Japón y Argentina (Radu & Bungau, 2021).

Esta enfermedad, al tratarse de una patología crónica, supone un elevado coste tanto para el individuo como para la sociedad. A nivel individual, se produce una pérdida en la calidad de vida de la persona, afectando a la salud física y mental, al bienestar económico y a las relaciones sociales (cuidadores, amigos y familiares). Todo ello deriva en una serie de costes tanto para el individuo como para la sociedad, ya que la discapacidad asociada con la propia enfermedad genera un impacto socioeconómico importante. Actualmente, el uso de tratamientos biológicos en los pacientes con AR ha mejorado el pronóstico de la enfermedad y con ello el impacto que genera (Molina et al., 2018b).

1.1.3 Factores de riesgo y patogénesis

Se cree que la AR es el resultado de una interacción entre factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunopatológicos (Figura 1). Aunque la causa es desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en su origen, en su cronicidad y progresión. Los datos de estudios recientes sugieren que la AR comienza a desarrollarse después de la exposición de las membranas mucosas a factores ambientales. La dieta y la microbiota intestinal (MI) pueden modificar el estado de la barrera intestinal, su integridad funcional y la regulación de la

permeabilidad. La citrulinación de proteínas bacterianas y humanas puede exponer epítomos ocultos, lo que lleva a la pérdida de tolerancia y a la producción de anticuerpo antiproteína citrulinada (ACPA). Uno de los factores más fuertemente asociados con la citrulinación de péptidos y el riesgo de AR es el hábito tabáquico (Mena-Vázquez et al., 2020).

Este proceso bioquímico implica la síntesis de citrulina, a partir de otro aminoácido, concretamente de la arginina. Esta reacción lleva consigo un ligero aumento del peso molecular del aminoácido sintetizado (citrulina) al mismo tiempo que comporta un cambio de las cargas existentes, ya que pasa de ser un aminoácido con carga positiva a uno neutro. Esta modificación da lugar a un cambio en la configuración tridimensional de la proteína, haciendo que puedan variar sus propiedades antigénicas (Radu & Bungau, 2021).

También se han evaluado a lo largo del tiempo la influencia de los factores dietéticos y los hábitos de vida en la patogénesis de la AR. La evidencia ha demostrado que los períodos de ayuno y las dietas vegetarianas pueden enlentecer la evolución de la AR. Además, evitar la carne roja y aumentar el consumo de frutas y pescado azul se ha asociado con un menor riesgo de AR (Bungau et al., 2021; Gamero García, 2018; Molina et al., 2018b).

El proceso inflamatorio está mediado por factores solubles, en su mayoría citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares. Los antígenos asociados a la artritis se presentan a las células T mediante células B activadas, macrófagos y células dendríticas (células presentadoras de antígenos). Después de la activación, activan las células inmunes innatas, apoyan la activación de las células B, secretan varias citoquinas (responsables de la inflamación del tejido sinovial) y estimulan la activación destructiva de condrocitos y osteoclastos. Las células T CD4+ son el principal subtipo de células T que se encuentran muy cerca de las células dendríticas y macrófagos. En el tejido sinovial, las células T CD4+ se diferencian principalmente en células efectoras tipo Th1, que son responsables de la producción de citoquinas proinflamatorias (como IFN- γ y TNF- α) y aparentemente son deficientes en la diferenciación en células efectoras tipo Th2, responsables de la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 e IL-13. El subtipo Th17 de células T CD4+ se considera un actor clave en la inflamación sinovial y la posterior erosión ósea, principalmente por la producción de IL-17 e IL-23. Tanto el subtipo Th1 como el Th17 regulan la inflamación crónica característica de la AR. En la membrana sinovial se produce una infiltración por células inflamatorias y principalmente los linfocitos Th17 secretan la citosina IL-17 que parece desempeñar un papel iniciador al interactuar con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos secretan el factor de necrosis tumoral alfa

(TNF-alfa) y la IL-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR (Gamero García, 2018).

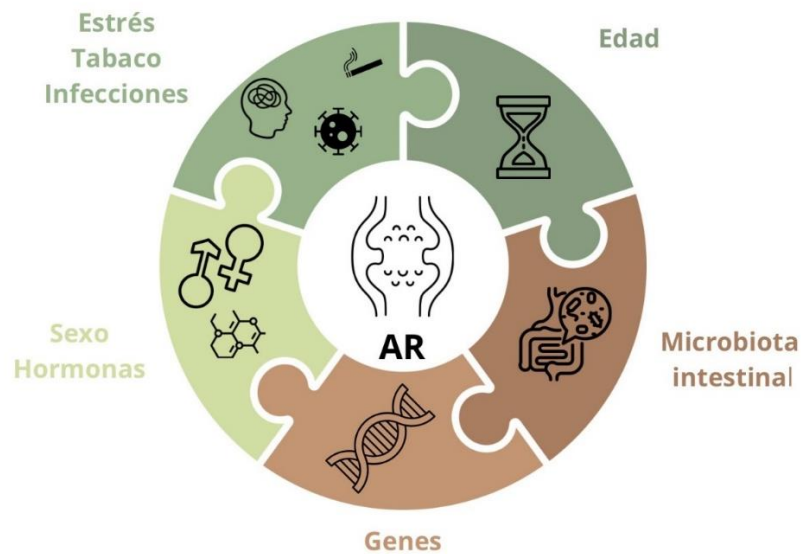


Figura 1: Factores de riesgo de la AR elaboración propia basado en (Mena-Vázquez et al., 2020)

1.1.4 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La enfermedad se caracteriza por una mayor intensidad de dolor por la mañana, al comenzar el movimiento, y disminuye con el transcurso del día. Generalmente afecta a varias articulaciones distales y de manera simétrica, preferentemente a las articulaciones de pequeño tamaño (Radu & Bungau, 2021).

El diagnóstico de la AR se realiza mediante una combinación de los síntomas del paciente y los resultados del examen médico. Se deben evaluar los factores de riesgo, los antecedentes familiares, las pruebas de imagen realizadas y los marcadores de laboratorio entre los que se encuentran la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) en suero, así como la detección de autoanticuerpos específicos de AR (Lin et al., 2020).

1.1.5 Opciones de tratamiento

Los objetivos generales del tratamiento son el alivio del dolor, la disminución de la inflamación, la prevención o detención del daño en articulaciones y órganos, así como la mejora de la funcionalidad del paciente en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Desde el momento en que se inician los síntomas hasta que se produce el daño articular transcurre un periodo de tiempo durante el cual eliminar la inflamación evitaría el daño articular y las complicaciones

asociadas. Este periodo se conoce como la “ventana de oportunidad terapéutica”, ya que una vez que se produce el daño articular, generalmente, este no se puede revertir, siendo el diagnóstico y el tratamiento tempranos de vital importancia. El retraso en el empleo oportuno de los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) se asocia comúnmente con la más rápida progresión del daño articular y con un desenlace poco favorable a medio y largo plazo. Actualmente el tratamiento farmacológico empleado puede dividirse en 3 categorías: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el ibuprofeno y el naproxeno, glucocorticoides como la prednisona, y los FARME. Estos últimos se dividen en sintéticos o biológicos (Gamero García, 2018). En los casos más avanzados de la enfermedad se puede optar por la cirugía.

A nivel no farmacológico, la intervención de un equipo multidisciplinar es indispensable en la mejora de la calidad de vida del paciente, previniendo futuras complicaciones en las ABVD. La fisioterapia, la terapia ocupacional y el ejercicio físico se centran en la mejora y mantenimiento de la función articular y debilidad muscular derivada de la falta de actividad que presentan estos pacientes como consecuencia del dolor e inflamación (Schönenberger et al., 2021).

La evidencia ha demostrado que la alimentación juega un papel clave en la modulación de la MI, modificando la composición de la MI asociada con la AR. Por otro lado, sabemos que algunos nutrientes participan en la disminución de la inflamación y por tanto pueden complementar el tratamiento farmacológico en la AR. Por ello, la ingesta de nutrientes y energía adecuada van a suponer una mejora de la función física y la calidad de vida de los pacientes con AR (Schönenberger et al., 2021; Vadell et al., 2020).

1.2 MICROBIOTA

1.2.1 Definición y composición

Es la comunidad de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que habitan dentro del cuerpo humano o en su piel. Forma un ecosistema complejo que incluye billones de comensales, simbióticos e incluso microorganismos patógenos que se especializan y adaptan a las características de cada órgano al que se asocian (El-Sayed et al., 2021; Guarner, 2011).

El 90% de las bacterias intestinales en personas adultas pertenecen a 2 filos: Bacteroidetes y Firmicutes. El 10% restante corresponden a Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia junto con alguna especie del dominio Arquea. La MI humana incluye también levaduras, virus (principalmente bacteriófagos) y protistas (Álvarez et al., 2021; Guarner, 2011a)

Los estudios longitudinales realizados hasta la actualidad han demostrado que la composición de la MI puede variar en el individuo a la largo de su vida. El ambiente que rodea al individuo, la dieta, la ingesta de fármacos, lugar de residencia, o tiempo de tránsito colónico son algunos de los factores que afectan a la variabilidad de la composición microbiana del individuo. Del mismo modo, se han observado cambios entre distintas comunidades de personas, siendo estas diferencias mucho mayores que la intraindividuales (Álvarez et al., 2021)

La colonización de la MI se inicia desde en el momento que nace el bebé y, por tanto, el tipo de parto va a determinar el tipo de MI que presente el individuo (parto vaginal o cesárea), así como el tipo de alimentación (lactancia materna versus lactancia artificial), tiempo de gestación y peso al nacimiento (normal versus bajo peso y prematuridad) y condiciones del medio ambiente y estilo de vida (países con buen estado económico versus países en vías de desarrollo) (Gamero García, 2018).

1.2.2 Funciones

La MI presenta tres funciones principales que van a aportar al organismo humano de una serie de beneficios: digestión y metabolismo, función de barrera, regulación del sistema inmunitario y función trófica.

Parte de los alimentos que ingerimos los humanos no se degradan completamente por las enzimas de nuestro sistema digestivo. Dichos residuos no degradados llegan al colon y son fermentados por estos microorganismos con ventajas metabólicas adicionales, pues son los que pueden llevar a cabo la fermentación de hidratos de carbono complejos. Este proceso tiene como resultado la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente ácido acético, propiónico y butírico, que son utilizados por los enterocitos como fuente de energía o bien pasan al torrente circulatorio alcanzando órganos distales. Por otro lado, entre sus funciones están la síntesis de vitamina K, B12, biotina y ácido fólico, además de favorecer la absorción de iones de calcio, hierro y magnesio a nivel del colon (Álvarez et al., 2021).

La MI comensal opone una resistencia crucial a la colonización y sobrecrecimiento de especies exógenas con potencial patógeno. Las bacterias comensales compiten por los sitios de adhesión en los bordes en cepillo de las células epiteliales de la mucosa intestinal para prevenir la adhesión y penetración de microorganismos patógenos al interior de las células intestinales. Algunos de los mecanismos de resistencia que ejercen las bacterias comensales son las bacteriocinas, cambios en el pH del medio y la producción de ácidos orgánicos, entre otros (Álvarez et al., 2021).

Contribuye a fortalecer la función del epitelio como barrera física frente a la entrada de agentes exógenos a través de la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal. Este proceso refuerza el mantenimiento de las uniones estrechas intercelulares (TJ) (Álvarez et al., 2021).

1.2.3 Relación entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario

La MI ejerce una función moduladora del sistema inmune a través del reconocimiento de elementos agresores por parte de componentes intestinales, la producción de mediadores y la generación de respuestas para mantener la homeostasis intestinal inmunológica (Xu et al., 2022). Además, induce el desarrollo de la inmunidad innata y específica o adquirida, estimulando y coordinando la respuesta inmune del tracto gastrointestinal, lo que implica la existencia de un equilibrio entre el sistema inmune, la MI y la mucosa intestinal (Kinashi & Hase, 2021; Xu et al., 2022).

La mucosa intestinal está expuesta a una gran cantidad de antígenos externos, como antígenos alimentarios, patógenos transmitidos por los alimentos y microbios comensales que residen en la luz intestinal. La barrera epitelial intestinal contribuye al mantenimiento de la homeostasis biológica. Para ello, las células epiteliales intestinales forman uniones estrechas (TJ). Los complejos de proteínas TJ conectan estrechamente las células epiteliales para reducir la permeabilidad paracelular (Kinashi & Hase, 2021).

La barrera mucosa también incluye mucina, péptidos antimicrobianos e inmunoglobulina A (IgA) secretada por células caliciformes, células de Paneth y células plasmáticas, respectivamente. Estas moléculas efectoras constituyen una barrera entre los microbios luminales y el epitelio intestinal para evitar la adherencia microbiana al epitelio. La disfunción de la barrera mucosa (especialmente la alteración de las TJ) a menudo conduce a una mayor permeabilidad intestinal que da lugar a un estado patológico denominado "síndrome del intestino permeable". Este proceso inicia respuestas inflamatorias en el intestino y en el tejido extraintestinal. Por tanto, la translocación de microbios comensales al cuerpo altera la homeostasis inmunitaria al inducir inflamación sistémica (Figura 2) (Xu et al., 2022).

La alteración de la MI, denominada disbiosis, está implicada en la disfunción de la barrera mucosa y las respuestas inflamatorias, que predisponen al huésped a sufrir enfermedades sistémicas (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, alergia alimentaria, obesidad y enfermedades autoinmunes) (Kinashi & Hase, 2021).

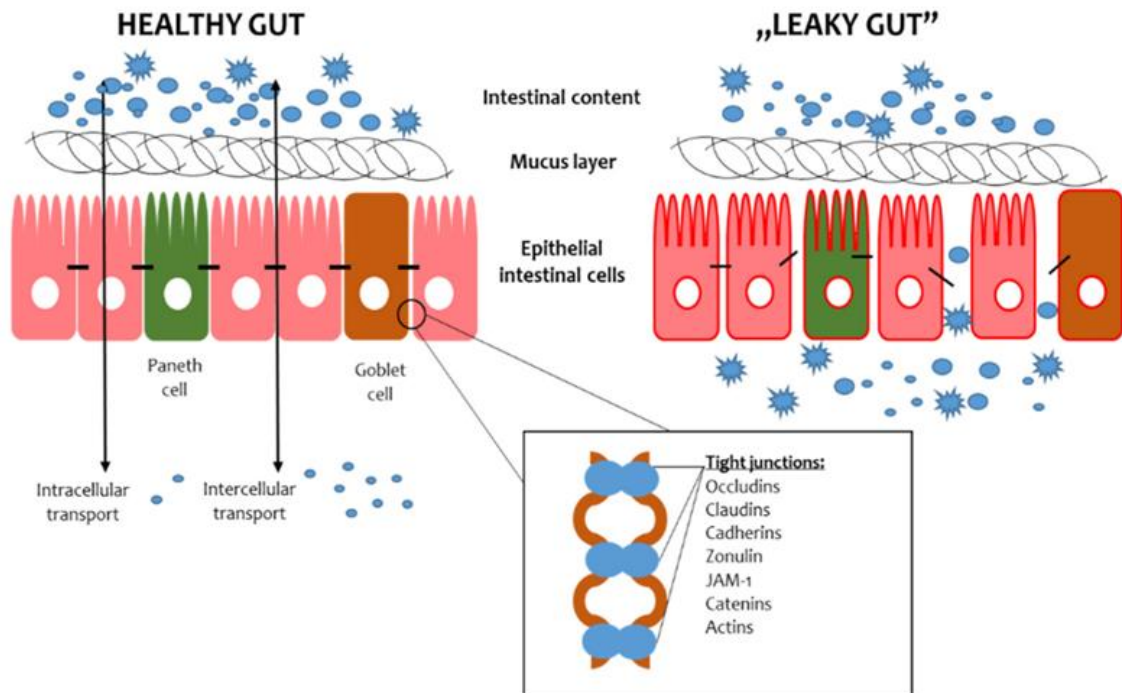


Figura 2: Esquema de la estructura de la barrera intestinal. JAM-1: Molécula de adhesión a la unión 1. Reproducida de (Kocot et al., 2022) bajo los términos y condiciones de una licencia Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

1.2.4 Modulación de la microbiota intestinal

Dieta

La dieta es un factor ambiental que se considera determinante en la composición de la MI. La modulación de la MI a través de factores nutricionales se reconoce cada vez más como un posible enfoque de intervención para la prevención y el tratamiento de varias enfermedades, incluida la AR (Dourado et al., 2020; Guerreiro et al., 2018).

Estudios realizados en tribus africanas y de la selva amazónica de cazadores-recolectores y con una dieta rica en fibra (frutas, raíces y tubérculos) y muy baja en grasas, mostraron una MI mucho más diversa y rica, en la que predomina el género *Prevotella*. Se trata de un modelo de bacterias adaptadas a recuperar la energía y nutrientes de alimentos ricos en fibra vegetal (Álvarez-Calatayud et al., 2018). En cambio, las sociedades industrializadas tienen un predominio de Bacteroides por el consumo de alimentos proteicos y grasa que presentan un elevado contenido energético. El ayuno prolongado o cambios en las rutinas de nuestras comidas (horarios, viajes

transoceánicos, etc.) pueden afectar a nuestra MI y, en consecuencia, a nuestra salud (Álvarez-Calatayud et al., 2018).

Concretamente, se ha estudiado la dieta mediterránea (DM) como una de las intervenciones dietéticas con potencial como terapia adyuvante en el tratamiento de la AR (Guerreiro et al., 2018). La DM se caracteriza por un consumo preferente de alimentos recolectados del campo como el aceite de oliva, cereales, frutas y verduras, por una cantidad moderada de pescado, lácteos y carne y por el uso de condimentos y especias. Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (AGPI), los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), la fibra dietética y los polifenoles se reconocen como componentes clave de la DM. Los estudios sugieren que los AGPI ω -3 tienen un papel protector en pacientes susceptibles a la AR (Attur et al., 2022; Guerreiro et al., 2018).

En este sentido, se han diseñado específicamente intervenciones dietéticas que usan los AGPI. El aceite de pescado, que contiene principalmente ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), es la principal fuente de PUFAS n -3 utilizados en numerosas intervenciones clínicas. Sin embargo, la DM puede ser una intervención más razonable en cuanto a la proporción de AGPI n -6/ n -3 (Dourado et al., 2020).

De todos modos, la significación estadística de estos experimentos, en los que se administraron AGPI a pacientes con AR, no es especialmente sólida debido al tamaño de la muestra y/o al entorno clínico, ya que también hay informes con resultados negativos. Se deben obtener pruebas sólidas de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo a gran escala, aunque esto puede ser difícil de lograr porque los antecedentes clínicos y los hábitos dietéticos difieren entre los pacientes (Masuko, 2018).

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que otorgan beneficios para la salud cuando se suministran en cantidades adecuadas. (Bungau et al., 2021; Ji et al., 2023). Para que el huésped pueda beneficiarse, los microorganismos deben llegar vivos al intestino. De todas formas, los mecanismos subyacentes a través de los cuales los probióticos ejercen sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores aún no se comprenden completamente (Figura 3).

- La producción de componentes con actividad antibacteriana, como ácido láctico, hidroperóxidos y bacteriocinas, dará lugar a una modificación de la composición de la MI.

- Bloqueo de los sitios de unión de las células epiteliales y regulación positiva de moléculas de unión estrecha en la barrera mucosa.
- La degradación de los receptores de toxinas.
- La modificación del pH y competencia por los nutrientes esenciales.

El desequilibrio de la MI y una disminución en la cantidad de bacterias que producen metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son frecuentes en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome de intestino irritable, diabetes tipo 2, obesidad, trastornos autoinmunes o pacientes con cáncer. La característica principal que comparten estas enfermedades es la menor abundancia de bacterias específicas y AGCC que conducen a una disfunción de la barrera intestinal y a una inflamación de bajo grado que desencadena una respuesta del sistema inmunitario por parte del huésped. Por ello, los probióticos pueden ser útiles para mantener o restaurar la homeostasis de la MI además de mejorar la salud humana y prevenir algunas enfermedades. Concretamente, se ha descubierto que *Faecalibacterium prausnitzii* es la primera bacteria comensal antiinflamatoria identificada sobre la base de datos clínicos en humanos y también es uno de los principales productores de butirato del microbioma intestinal humano (Markowiak-Kopeć & Śliżewska, 2020).

La mayoría de los probióticos comúnmente utilizados son bacterias Gram positivas, razonablemente porque carecen de lipopolisacáridos (LPS), uno de los componentes proinflamatorios más comunes presentes en alta proporción exclusivamente en bacterias Gram negativas (Nagpal et al., 2018).

En estudio realizado por Moens et al., (2019) es un ejemplo del potencial terapéutico que tienen los probióticos. En este estudio observaron una colonización y crecimiento de tres especies de probióticos en los compartimentos luminal y mucoso del colon proximal y distal, y el crecimiento de una última especie en el colon luminal proximal que coincidía con las especies que habían administrado anteriormente (*Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174 y *Enterococcus faecium* NCIMB 30176). La colonización y el crecimiento de bacterias probióticas condujeron a concentraciones más altas de lactato en el colon proximal y distal. De hecho, el lactato estimuló el crecimiento de bacterias consumidoras de lactato y dio como resultado una mayor producción de AGCC, especialmente butirato. Además, se observó un efecto inmunomodulador de los probióticos; La producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-6) aumentó y la producción de quimiocinas inflamatorias (IL-8, CXCL 10 y MCP-1 y) se redujo (Moens et al., 2019).

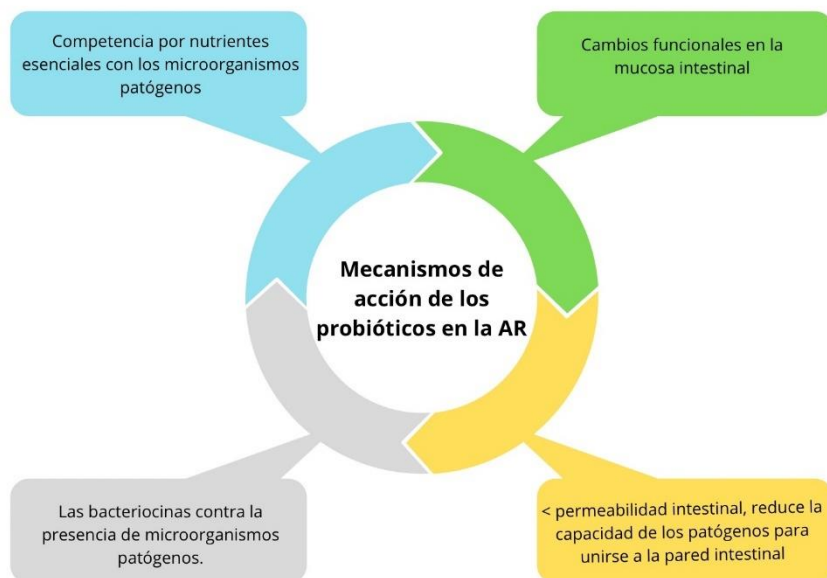


Figura 3: Mecanismos de acción de los probióticos en la AR (elaboración propia basada en Moens et al., 2019)

Prebióticos

Los prebióticos son componentes dietéticos utilizados selectivamente por los microorganismos benéficos del huésped y confieren un beneficio para la salud, según la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) (Ji et al., 2023). Los efectos beneficiosos de los prebióticos son numerosos al promover el crecimiento y/o la actividad metabólica de ciertas especies de microbiota (Roux et al., 2024). Los principales prebióticos son la inulina, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y la lactulosa y se pueden encontrar en diversos alimentos como cereales integrales, cebollas, ajo y plátanos (Ji et al., 2023).

El consumo de prebióticos conduce principalmente a la producción de AGCC por parte de la MI, como por ejemplo el butirato, un AGCC que tiene efectos reguladores sobre el peso corporal, la inflamación y la homeostasis de la glucosa, además de contribuir a la modulación de la MI y ser fuente de energía para los colonocitos (Moens et al., 2019; Roux et al., 2024)

Simbióticos

Los simbióticos se definen como productos que se originan como consecuencia de la asociación entre un prebiótico y un probiótico (Roux et al., 2024). Esta unión puede ser sinérgica si el

prebiótico proporciona nutrientes para el probiótico o complementaria si el prebiótico proporciona nutrientes para las bacterias de la MI (Tabla 1) (Olveira & González-Molero, 2016)

Tabla 1: Simbióticos empleados en estudios clínicos (Olveira & González-Molero, 2016)

Principales simbióticos empleados en estudios clínicos
<ul style="list-style-type: none">• <i>Lactobacillus plantarum</i> 299 y 10g de fibra de avena• <i>Lactobacillus sporogens</i> + FOS• Synbiotic 2000: 101UFC de cada: <i>Pediococcus pentoseceus</i> 5-33:3, <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 32-77:1, <i>Lactobacillus paracasei</i> sp. <i>paracasei</i> 19, <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 y 2,5g de cada uno de betaglucanos, inulina, pectina y almidón resistente• Synbiotic 2000 Forte: 101UFC de: <i>Pediococcus pentoseceus</i> 5-33:3, <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 32-77:1, <i>Lactobacillus paracasei</i> sp. <i>paracasei</i> 19, <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 y 2,5g de cada uno de: inulina, fibra de avena, pectina y almidón resistente• Oligofruktosa+inulina (SYN1) + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12• Golden Bifid: <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> con FOS

Postbióticos

La definición de postbióticos fue publicada por ISAPP en 2021, la cual se refiere a la preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped. Incluyen una amplia gama de componentes, como células microbianas inactivadas, componentes de la pared celular, proteínas funcionales, péptidos, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), poliaminas, vitaminas, bacteriocinas y otros metabolitos bioactivos. La composición exacta de los postbióticos, que se producen mediante el metabolismo probiótico, depende de la cepa probiótica utilizada, las condiciones de crecimiento y los sustratos disponibles para la fermentación (Ji et al., 2023; Żółkiewicz et al., 2020)

1.3 ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA

1.3.1 Definición

Los AGCC son un subconjunto de ácidos grasos saturados que contienen seis o menos carbonos que se producen como resultado de la fermentación de la fibra dietética y los almidones resistentes por bacterias anaeróbicas específicas del colon (Tan et al., 2014). Los almidones resistentes, como el salvado de avena, la inulina, el salvado de trigo, la goma guar, la celulosa y la pectina son los principales sustratos para la fermentación bacteriana que da como resultado la formación de AGCC (Mirzaei et al., 2022).

Los principales AGCC incluyen acetato, propionato, butirato, ácido pentanoico (valérico) y ácido hexanoico (caproico). Sin embargo, cuando las fibras fermentables son escasas, los microbios cambian a fuentes energéticamente menos favorables para el crecimiento, como los aminoácidos de las proteínas dietéticas o endógenas o las grasas dietéticas (Cong et al., 2022; Koh et al., 2016; Rasouli-Saravani et al., 2023).

El acetato, el propionato y el butirato representan más del 95 % de los AGCC, en una proporción estimada de 3:1:1 en el intestino (Koh et al., 2016). La proporción puede variar según la dieta, la MI, el genotipo del huésped y el lugar de fermentación. Estos AGCC varían de 20 a 140 mM en el intestino, con concentraciones muy altas en el colon proximal (70 a 140 mM) y concentraciones relativamente bajas en el colon distal (20 a 70 mM) y en el íleon distal (20 a 40 mM). El propionato y el butirato se liberan en los intestinos distales y son más altos que en los intestinos proximales. El acetato se libera sólo en los intestinos distales (Fusco et al., 2023; Koh et al., 2016).

Los niveles de AGCC en otros tejidos como el hígado o la sangre son mucho más bajos que en el intestino, lo que demuestra que la señalización, la absorción y/o el metabolismo de los AGCC se produce principalmente en la mucosa intestinal (Tabla 2). Sin embargo, la detección de niveles extraintestinales implica que estos metabolitos tienen funciones sistémicas (Parada Venegas et al., 2019).


Tabla 2: Ácidos grasos de cadena corta, vías de metabolización de la microbiota y sus productores bacterianos. (Modificado de Mirzaei et al., 2022).

Metabolito bacteriano	Vías/Reacciones	Productor
Butirato	Vía fosfotransbutirilasa/butirato	<i>Coprococcus viene</i> , <i>Coprococcus eutactus</i>
	Butiril-CoA: ruta acetato CoA-transferasa	<i>Anaerostipes</i> spp. <i>Coprococcus catus</i> <i>Eubacterium rectale</i> <i>Eubacterium hallii</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Roseburia</i> spp.
Propionato	Vía succionato	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Dialister</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.
	Vía de acrilato	<i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Coprococcus catus</i>
	Vía del propanodiol	<i>Salmonella</i> spp., <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus obeum</i>
Acetato	Desde piruvato vía acetil-CoA	La mayoría de las bacterias entéricas, por ejemplo, <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.
	Camino Wood-Ljungdahl	<i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.

1.3.2 Perfil de AGCC

La concentración de AGCC en el intestino fluctúa a lo largo de nuestra vida, y estos cambios longitudinales parecen estar relacionados con la composición de nuestro microbioma intestinal. Estas variaciones están provocadas en gran medida por las modificaciones dietéticas que a su vez experimentamos las personas en las diferentes etapas de nuestra vida (Fusco et al., 2023).

Específicamente, en las primeras etapas de la vida, la MI evoluciona desde un predominio por Enterobacteriaceae a Bifidobacteriaceae, mientras que más tarde, al final de la lactancia materna, se puede observar un aumento en la abundancia de Firmicutes. La familia de bacterias Firmicutes, incluidas Lactobacillaceae, Ruminococcaceae y Lachnospiraceae, son capaces de descomponer polisacáridos complejos y otros azúcares mediante hidrólisis, dando como resultado la producción de butirato y otros AGCC. Finalmente, en la vejez, la MI vuelve a cambiar y aumenta la abundancia de enterobacterias. En la figura 4 se refleja con más detalle cómo varían los diferentes filos a lo largo de la vida (Fusco et al., 2023).



EDAD	Etapa temprana de la vida	Adulto	Vejez
AGCC	Producción de acetato debido al consumo de oligosacáridos de leche materna por bifidobacterias	Incremento en Firmicutes y Bacteroidetes. Incremento de los niveles de propionato y butirato que se mantienen estables en el tiempo	Disminución en la producción de propionato y butirato
Microbiota intestinal	Cambios significativos en la abundancia de Proteobacterias y Actinobacterias en períodos cortos de tiempo	Introducción de una dieta más variada que provoca cambios en la microbiota intestinal	Disminución de la diversidad microbiana e incremento de Proteobacterias

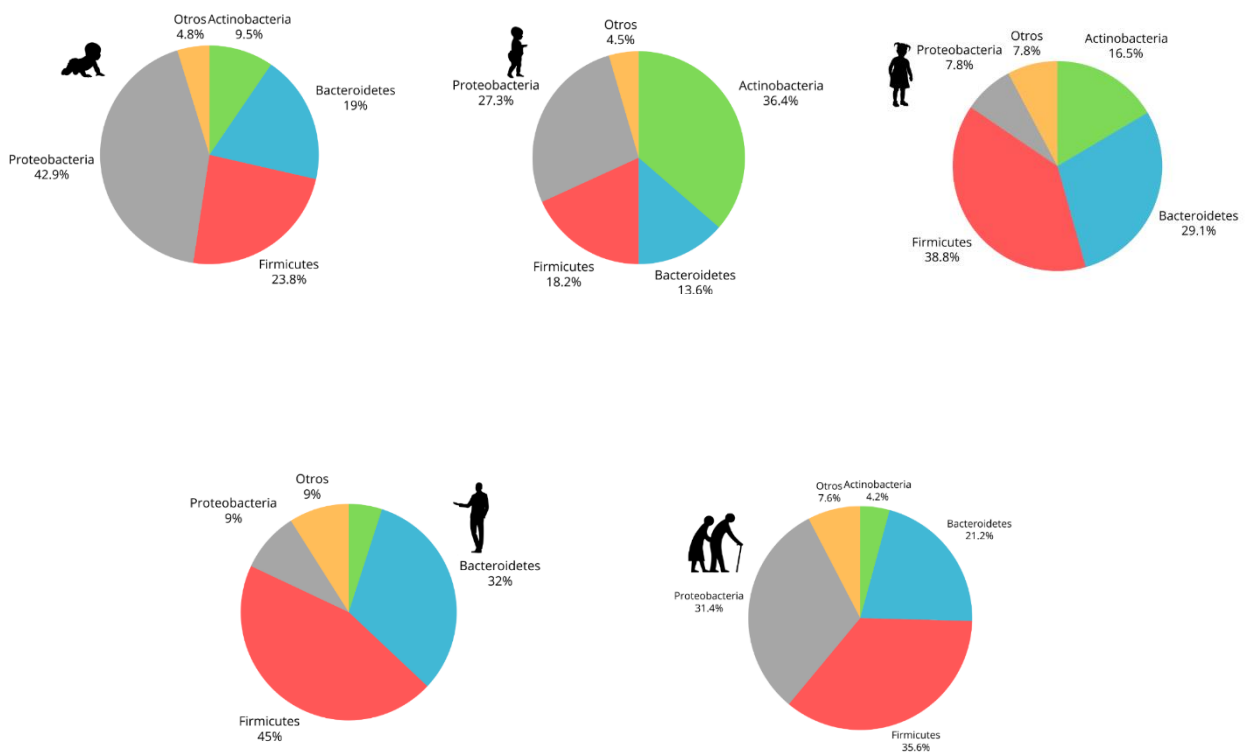


Figura 4: Desarrollo de microbiota y producción de ácidos grasos de cadena corta en diferentes etapas de la vida humana (elaboración propia basado en el trabajo de Fusco et al., 2023).

Las comunidades microbianas productoras de butirato en el intestino son esenciales para mantener un entorno intestinal saludable. Estas comunidades desempeñan un papel fundamental a la hora de limitar la entrada y el establecimiento de otras bacterias, en particular patógenos dañinos. La producción de butirato por estas bacterias es necesaria para que los colonocitos obtengan energía y aumenten el consumo de oxígeno epitelial. Esto, a su vez, ayuda a mantener un ambiente intestinal anaeróbico que es hostil para los patógenos aeróbicos oportunistas como *Salmonella* y *E. coli*. Varias líneas de evidencia respaldan el concepto de producción de AGCC como marcador de un ecosistema intestinal saludable (Fusco et al., 2023).

1.3.3 Funciones

Los AGCC tienen numerosas funciones fisiológicas e inmunológicas en el cuerpo, a través del impacto local sobre los enterocitos del huésped y la actividad digestiva. Entre sus funciones destacan: la función metabólica, trófica, digestiva e inmuno-moduladora.

El acetato y el propionato se utilizan principalmente como sustratos para la oxidación mitocondrial en el hígado y el músculo, mientras que el butirato se utiliza principalmente en el colon para proporcionar energía a las células epiteliales intestinales (Ying et al., 2023). Por otro lado, la concentración de butirato está directamente relacionada con la calidad y cantidad del moco producido por las células caliciformes intestinales, esencial en el trofismo de las células intestinales (Fusco et al., 2023). A su vez, los AGCC influyen en la movilidad del colon, el flujo sanguíneo del colon y el PH del entorno gastrointestinal, lo que afecta a la absorción de electrolitos y nutrientes (Rasouli-Saravani et al., 2023) . Por últimos, los AGCC controlan la inflamación modulando la síntesis de citocinas en células de inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas) y adaptativa (células T y B) (Mirzaei et al., 2022).

Los macrófagos son la principal fuente de mediadores inflamatorios implicados en la resistencia a la insulina, la aterosclerosis, la artritis reumatoide y las enfermedades neurodegenerativas. Una vez activados, los macrófagos producen grandes cantidades de TNF- α , IL-1 β e IL-6, quimiocinas, óxido nítrico (NO) y derivados del ácido araquidónico como el tromboxano A2, prostaglandinas E2 y F1 α (Vinolo et al., 2011). El principal mecanismo descrito para estos efectos es la atenuación de la actividad de la histona desacetilasa (HDAC). Entre los AGCC, el butirato es el más potente, mientras que el acetato es el inhibidor menos potente de la HDAC (Vinolo et al., 2011). Esos efectos inhibidores de los AGCC sobre la actividad de HDAC no se limitan a las células inmunitarias del intestino, sino que también se extienden a otros tejidos y órganos a través de la circulación (Ying et al., 2023). Por tanto, las modificaciones en la dieta y el uso de probióticos son los mayores candidatos para desempeñar este papel modulador.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica es identificar evidencias literarias sobre el papel modulador de los AGCC producidos por la MI humana en la AR, y así conocer su papel en el desarrollo de la enfermedad.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Determinar la composición de la MI de las personas con AR y su relación con la enfermedad.
- Postular el papel de los AGCC producidos por la MI en el desarrollo de AR.
- Valorar el impacto de la dieta sobre la MI de personas con AR y su potencial como estrategia de intervención terapéutica.

3. METODOLOGÍA

3.1 Estrategia de búsqueda

Para esta revisión narrativa se realiza una búsqueda de artículos en las bases de datos Medline y Scopus con los siguientes términos en inglés: *rheumatoid arthritis, rheumatic disease, microbiota, microbiome, gut microbiota, leaky gut y dysbiosis, short chain fatty acids, butirate, propionate, acetate y dietary fiber*.

Los términos anteriores se han combinado con los operadores booleanos AND y OR con el objetivo de obtener la mayor cantidad de referencias adecuadas a los objetivos, realizándose la búsqueda definitiva con la siguiente combinación:

("rheumatoid arthritis" OR "rheumatic disease") AND ("microbiota" OR "microbiome" OR "gut microbiota" OR "leaky gut" OR "dysbiosis" OR "short chain fatty acids" OR "butirate" OR "acetate" OR "propionate" OR "dietary fiber").

Las palabras clave empleadas debían estar presentes en el título y/o en el resumen de los artículos.

Criterios de inclusión:

- ✓ Artículos en inglés o castellano.
- ✓ Tipo de publicación: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- ✓ Artículos publicados en los últimos 20 años (2005-2025).

- ✓ Estudios realizados en humanos.

Criterios de exclusión:

- ✓ Artículos publicados en revistas de cuartil 3-4 (según el ISI Journal Citation Report de su año de publicación).
- ✓ Que se haga referencia a otras enfermedades autoinmunes exclusivamente y no a la AR.
- ✓ Estudios realizados en modelos animales.

3.2 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 (Harbour & Miller, 2001). 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 empleados están indexados en el JCR y tienen un índice de impacto mayor de 4.

3.3 Clasificación de los estudios seleccionados

La mayoría de los estudios incluidos se obtuvieron de Medline, a través del buscador Pubmed. En la búsqueda se obtuvieron un total de 1998 resultados que, tras aplicar los filtros correspondientes (tipo de estudio y estudios realizados en humanos), se redujeron a un total de 49 artículos. Después de leer el título y resumen se han descartado 17 artículos, quedando un total de 32 para ser analizados y leídos íntegramente.

Tras su lectura, y atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión, así como al factor de impacto de los artículos mencionados anteriormente, se descartaron 3 artículos (índice de impacto menor de 4), siendo seleccionados finalmente un total de 29 artículos.

De éstos 29 artículos, 26 son ensayos clínicos, 2 revisiones sistemáticas y 1 tenía un diseño de meta-análisis (Figura 5).

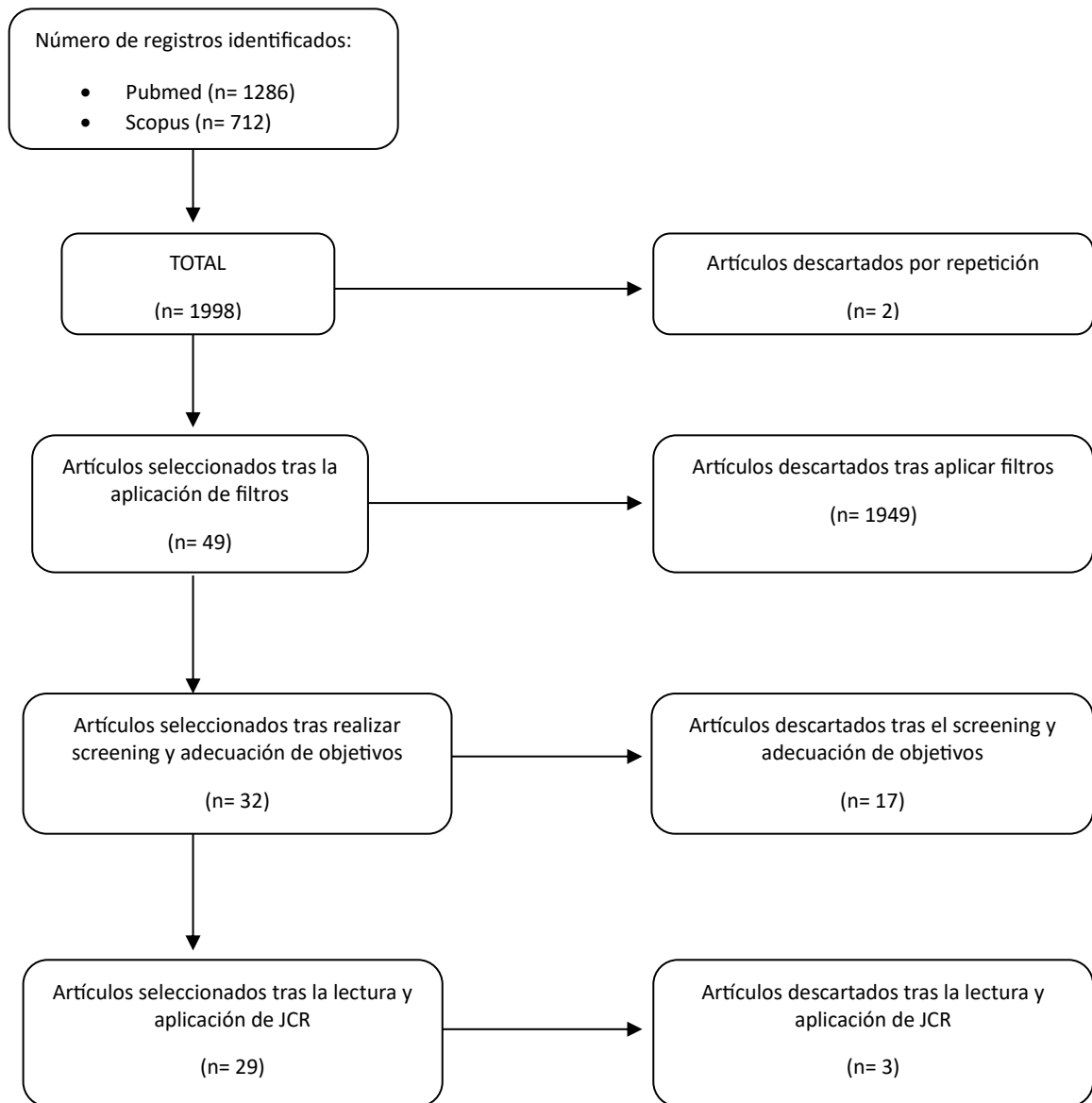


Figura 5: Diagrama de flujo de estudios seleccionados

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La MI es un órgano que está implicado en la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles y de carácter inflamatorio como la AR (Guarner, 2011b). Esta implicación viene dada por las alteraciones en las poblaciones microbianas del humano, conocida como disbiosis, y en la que múltiples factores, entre los cuales se encuentran los dietéticos, intervienen en su modulación. Los factores nutricionales se reconocen cada vez más como un posible enfoque de intervención para la prevención y el tratamiento de la AR.

Por un lado, Sun et al. (2019) demostró que la diversidad α (riqueza de especies de un hábitat determinado) fue significativamente más baja que en el grupo control sano, mientras que la diversidad β (mide las diferencias en la composición bacteriana de una o más muestras) fue mayor en el grupo control sano (CS). Hubo un aumento de *Bacteroides* y *Escherichia - Shigella*, combinado con disminución de *Lactobacillus*, *Alloprevotella*, *Enterobacter* y *Odoribacter*. Además, relacionaron determinadas especies bacterianas con anticuerpos y biomarcadores inflamatorios que están presentes en los pacientes con AR. Los géneros bacterianos *Dorea* y *Ruminococcus* se correlacionaban positivamente con RF-IgA y anticuerpos anti-CCP, mientras que *Alloprevotella* se correlacionó positivamente con factores reumatoides (RF-IgM, RF-IgA y RF-IgG) y biomarcadores de inflamación (PCR, VSG). En otro estudio, Mena-Vázquez et al. (2022) observaron que los pacientes con AR presentaban una diversidad β más baja y una diversidad α similar. La especie *Collinsella aerofaciens*, y los géneros *Sedimentibacter* y *Enterococcus* aumentaron en las personas con AR, mientras que *Dorea formicigenerans* disminuyó en AR. Menofy et al. (2022) realizaron un ensayo clínico donde demostraron un aumento de los filos Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria en relación con Firmicutes respecto a los CS. La MI en los pacientes con AR fue más diversa que en los CS. A su vez, en los individuos con AR se observó un aumento de la presencia de *Megasphaera*, *Adlercreutzia*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Collinsella* y *Acidaminococcus* y una disminución de *Acidaminococcus*, *Streptococcus*, *Gardenella*, *Anaerococcus* y *Sphingomonas* en comparación con CS.

Otros autores, como Ruiz-Limón et al. (2022), analizaron la MI de pacientes con AR según la actividad de la enfermedad. En los sujetos con AR de actividad moderada/alta se produjo un mayor cambio en la biodiversidad de especies y abundancia de géneros respecto a los CS. Al mismo tiempo, vieron un aumento de *Collinsella* y *Bifidobacterium* en los sujetos con AR en comparación con los CS.

Por su parte, Wang et al. (2022) realizaron un ensayo clínico donde observaron que, a nivel de filo, Firmicutes, Fusobacteriota y Bacteroidota disminuyeron, mientras que Actinobacteria y Proteobacteria aumentaron en la AR respecto a CS. A nivel de género, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Terrisporobacter*, *Escherichia-Shigella* y *Fusicatenibacter* aumentaron, mientras que los géneros *Bacteroides*, *Coprococcus* y *Parabacteroides* disminuyeron en la AR respecto a CS.

Yu et al. (2022) analizaron la relación entre la MI y los metabolitos fecales globales en pacientes con AR y vieron que a nivel de filo aumentaron Bacteroidetes y Proteobacteria en el grupo AR, mientras que Firmicutes y Actinobacteria aumentaron en los CS. A nivel de género, aumentaron *Klebsiella*, *Escherichia*, *Eisenbergiella* y *Flavobacterium* en el grupo AR, mientras que *Fusicatenibacter*, *Megamonas* y *Enterococcus* aumentaron en el grupo de CS.

En otro ensayo clínico, E. H. Lee et al. (2022) investigaron la composición y asociaciones de comunidades de bacterias y hongos fecales y observaron que *Streptococcus* aumentó en pacientes con AR. Por otro lado, la levadura *Candida* fue mayor en pacientes con AR, mientras que el hongo *Aspergillus* fue mayor en CS. Basidiomycota a Ascomycota fue mayor en CS y Saccharomycetes fue mayor en AR. Por su parte, Tomofuji et al. (2022) analizaron el viroma en pacientes con AR y encontraron que un bacteriófago, conocido como crAss, indicador un viroma intestinal sano, disminuyó significativamente en el intestino de los pacientes con enfermedades autoinmunes, específicamente en los pacientes con AR y lupus eritematoso sistémico (LES). En otro estudio, Mena-Vázquez et al. (2023) analizaron la MI de pacientes con AR, obesidad y mayor porcentaje de tejido graso y vieron que los géneros *Dialister* y *Odoribacter* fueron más abundantes en pacientes con AR con obesidad que en pacientes con AR sin obesidad, mientras que el género *Clostridium* fue más abundante en pacientes con AR sin obesidad.

En una revisión sistemática realizada por Chu et al. (2021), donde analizaron el microbioma intestinal y bucal en relación con la AR temprana en comparación la AR tardía, observaron una menor diversidad α y β en pacientes con AR y AR temprana en comparación con CS y una disminución de *Faecalibacterium* y aumento de *Streptococcus* en AR y AR temprana respecto a CS. Además, se encontró un aumento de *Prevotella Copri* en AR temprana respecto a AR y CS. En otra revisión sistemática y meta-análisis realizado poco después por Wang et al. (2022) vieron una disminución significativa en la riqueza y uniformidad del microbioma intestinal únicamente en personas con AR y una disminución de la diversidad α y β en AR. Destacó el enriquecimiento de *Streptococcus* y agotamiento de *Faecalibacterium* en AR, entre otras bacterias.

En base a los resultados anteriores, podemos ver como varios autores coinciden en que los pacientes con AR presentan un descenso del filo Firmicutes y un aumento de Proteobacterias

(Menofy et al. 2022; Ruiz-Limón et al.2022; Wang et al. 2022), mientras que, a nivel de género, se observa un aumento de *Escherichia*, *Shigella*, *Collinsella* y *Streptococcus* así como un descenso del género *Faecalibacterium* (Sun et al. 2019; Chian et al. 2019; Menofy et al. 2022; Ruiz-Limón. 2022; Wang et al. 2022; Yu et al. 2022; Lee et al. 2022; Mena Vázquez et al. 2020; Chu et al. 2021) En la tabla 2 se resumen los trabajos que han relacionado la MI con la AR.

Tabla 3: Características de los estudios sobre el papel de los AGCC producidos por la MI en la AR seleccionados tras la lectura y aplicación del criterio de calidad basado en índice de impacto de la revista Journal Citation Reports (JCR) en el año de publicación del trabajo.

Referencia	Objetivo	Tamaño de la muestra	Características	Resultados	Conclusiones
(Sun et al., 2019)	Identificar diferencias en los microbiomas fecales	AR (n=66) CS (n=60)	Muestras de sangre y heces.	La diversidad α fue significativamente más bajo en el grupo control sano (CS). Mientras que la diversidad β fue claramente mayor en el grupo CS. Un aumento de <i>Bacteroides</i> y <i>Escherichia - Shigella</i> , combinado con disminuciones de <i>Lactobacillus</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Enterobacter</i> y <i>Odoribacter Dorea</i> y <i>Ruminococcus</i> se correlacionaban positivamente con RF-IgA y anticuerpos anti-CCP. <i>Alloprevotella</i> se correlacionó positivamente con factores reumatoides (RF-IgM, RF-IgA y RF-IgG) y biomarcadores de inflamación (PCR, VSG)	La diversidad y composición del microbioma de los pacientes con AR difería de la de los CS en China.
(Chiang et al., 2019)	Identificar la MI en pacientes con AR en comparación con CS. Valorar la asociación de la MI con parámetros inflamatorios y la positividad, (FR) y (ACPA).	AR (n=138) CS (n=21)	Muestras de sangre y heces.	La diversidad α fue menor en AR con RF + o ACPA + que CS. AR presentaban mayor cantidad del género <i>Collinsella</i> y <i>Akkermansia</i> que CS. Pacientes con ACPA + tuvieron mayor cantidad de <i>Blautia</i> , <i>Akkermansia</i> y <i>Clostridiales</i> respecto a ACPA -. AR con TNF- α o IL-6 y IL-17 elevados presentan <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Klebsiella</i> , y bajas de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Faecalibacterium</i> respecto CS.	Se sugiere asociación entre la alteración de la MI y la respuesta inflamatoria y la actividad de la AR.

(Mena-Vázquez et al., 2023)	Analizar la MI de pacientes con AR y obesidad y mayor porcentaje de tejido graso en comparación con CS.	AR (n=80) CS (n=80)	Muestras de sangre y heces.	<i>Dialister</i> y <i>Odoribacter</i> fueron más abundantes en pacientes con AR con obesidad que en pacientes con AR sin obesidad, mientras que el género <i>Clostridium</i> fue más abundante en pacientes con AR sin obesidad	En pacientes con AR, obesidad y mayor porcentaje de tejido graso, la MI difirió de la de los controles y del resto de pacientes. El género <i>Dialister</i> se asoció con la obesidad y el FMI (índice de masa grasa).
(Guo et al., 2022)	Analizar el viroma oral e intestinal de CS vs AR tratados/no tratados.	AR (n=164) *104 no tratados *60 tratados con FAME CS (n=102)	Se recogieron muestras de saliva, placa dental y heces en diferentes proporciones. * 44,7% (119/266) orales y fecales 34,2% (91/266) orales, fecales y placa dental *Resto, sólo proporcionó un tipo de muestra.	Los tres hábitats estaban dominados por virus de cinco familias: <i>Siphoviridae</i> , <i>Myoviridae</i> , <i>Herelleviridae</i> , <i>Autographiviridae</i> y <i>Phycodnaviridae</i> El viroma intestinal tenía una proporción menor de <i>Siphoviridae</i> y proporciones mayores de las otras 4 familias que las muestras de placa dental y saliva.	Diversidades y composiciones significativamente diferentes de los viomas orales) no solo entre pacientes con AR y CS, sino también entre pacientes con AR tratados y no tratados, aunque hubo diferencias relativamente menores en los viomas intestinales.
(Zhu et al., 2022)	Investigar las alteraciones en los perfiles de metabolitos plasmáticos, las bacterias intestinales y los hongos y su papel en la patogénesis de la AR.	363 participantes *AR (n=244) *LES (n=50) *CS (n=69) Análisis de la diversidad MI *RA (n=195) *HC (n=269)	Muestras de sangre y heces.	La L-arginina y la fosforilcolina aumentaron en el grupo de AR. <i>Eubacterium_hallii_group</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Streptococcus</i> y dos géneros de hongos (<i>Cándida</i> y <i>Debaryomyces</i>) aumentaron significativamente en pacientes con AR	El perfil del metabolismo plasmático y el perfil de la MI cambiaron en los pacientes con AR.

(El Menofy et al., 2022)	Analizar la MI de pacientes con AR vs CS e identificar los cambios en la comunidad bacteriana en asociación con la actividad de la enfermedad.	AR (n=45) CS (n=15)	Muestras fecales.	FILO: AR aumentaron <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> y <i>Proteobacteria</i> sobre <i>Firmicutes</i> respecto a CS. La MI en AR fue más diversa que en CS. En AR aumentaron la presencia de <i>Megasphaera</i> , <i>Adlercreutzia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Collinsella</i> y <i>Acidaminococcus</i> y disminuyeron <i>Acidaminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Gardenella</i> , <i>Anaerococcus</i> y <i>Sphingomonas</i> en comparación con CS.	La AR se asoció con cambios estructurales y de composición en la MI, así como con patrones distintos en relación con las diferentes fases de la enfermedad.
(Ruiz-Limón et al., 2022)	Analizar la MI de pacientes con AR según la actividad de la enfermedad.	AR (n=110) CS (n=110)	Muestras de sangre y heces.	En pacientes con AR de actividad moderada/alta hubo cambio significativo en la abundancia de géneros en comparación con los CS. A nivel de filo: <i>Firmicutes</i> disminuyó en AR vs CS. <i>Actinobacteria</i> y su género (<i>Collinsella</i> y <i>Bifidobacterium</i>) aumentó en AR vs CS.	El género <i>Collinsella</i> , la edad, la obesidad y la función física se asociaron con la carga inflamatoria acumulativa en la AR.
(Q. Wang et al., 2022)	Investigaron las asociaciones entre la composición de la MI y las vías metabólicas, el recuento de células T (Th1 y Th2), los niveles de citocinas y la actividad de la enfermedad en la AR	AR (n=108) CS (n=99)	Muestras fecales.	A nivel de filo = <i>Firmicutes</i> , <i>Fusobacteriota</i> y <i>Bacteroidota</i> disminuyó, <i>Actinobacteria</i> y <i>Proteobacteria</i> aumentó en AR respecto a CS. A nivel de género = <i>Faecalibacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Terrisporobacter</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> y <i>Fusicatenibacter</i> aumentó, <i>Bacteroides</i> , <i>Coprococcus</i> y <i>Parabacteroides</i> disminuyó en AR respecto a CS. <i>Megamonas</i> y <i>Monoglobus</i> se correlaciona ++ con niveles de IL-10, IL-2, IL-4, TNF- α e IFN- γ .	La composición de la MI estaba alterada en la AR, lo que se asocia con cambios en la señalización metabólica que podrían contribuir a desequilibrios en las subpoblaciones de células T y en las citoquinas y afectar la actividad de la enfermedad.

				<p><i>Muribaculaceae</i> y <i>Odoribacter</i> se correlacionaron ++ con los niveles de IL-17, TNF-α e IFN-γ.</p> <p><i>Prevotella</i> se correlacionó ++ con niveles elevados de IL-4.</p>	
(Tomofuji et al., 2022)	Analizar el viroma en pacientes con AR.	AR (n=112) LES (n=48) EM (n=29) CS (n=296)	Muestras fecales.	crAss (bacteriófago), principales de un viroma intestinal sano, disminuyeron significativamente en el intestino de los pacientes con enfermedades autoinmunes, específicamente en los pacientes con AR y LES.	El viroma intestinal puede afectar nuestro cuerpo directamente o a través de bacterias.
(Yu et al., 2022)	Analizar la relación entre la MI y los metabolitos fecales globales en pacientes con AR.	AR (n=26) CS (n= 26)	Muestras fecales.	<p>AR (filo): aumentaron <i>Bacteroidetes</i> y <i>Proteobacteria</i>.</p> <p>AR (género): aumentaron <i>Klebsiella</i>, <i>Escherichia</i>, <i>Eisenbergiella</i> y <i>Flavobacterium</i>.</p> <p>CS (filo): aumentaron <i>Firmicutes</i> y <i>Actinobacteria</i>.</p> <p>AR (género): aumentaron <i>Fusicatenibacter</i>, <i>Megamonas</i> y <i>Enterococcus</i>.</p> <p>Las vías de biosíntesis de aminoácidos (L-arginina y los a.a aromáticos), se agotaron en el grupo AR.</p>	La MI y los metabolitos estaban interrelacionados en los pacientes con AR, mientras que <i>Escherichia</i> era el género principal.
(Lee et al., 2022)	Investigar la composición y asociaciones de comunidades de bacterias y hongos fecales.	AR (n=99) CS (n=30)	Muestras fecales.	<p><i>Streptococcus</i> aumentó en pacientes con AR.</p> <p><i>Candida</i> fue mayor en pacientes con AR.</p> <p><i>Aspergillus</i> fue mayor en CS.</p> <p><i>Basidiomycota</i> a <i>Ascomycota</i> fue mayor en CS.</p> <p><i>Saccharomycetes</i> fue mayor en AR.</p>	La disbiosis fúngica en pacientes con AR sugiere que los hongos desempeñan funciones críticas en las comunidades microbianas fecales y en la patogénesis de la AR.
(Liu et al., 2020)	Caracterizar y evaluar la MI en AR y sus respectivos	AR (n= 30) CS (n=50)	Muestras fecales.	<i>Blautia</i> spp. y <i>Streptococcus</i> spp aumentaron en AR.	Los pacientes con AR compartían un patrón de MI similar con sus

	cónyuges respecto a los CS.			<i>Roseburia</i> spp. y <i>Lachnoclostridium</i> spp. fueron significativamente menores en AR en comparación con los CS.	cónyuges, que era diferente al de las personas sanas.
(Wells et al., 2020)	Evaluar si los alelos de riesgo conocidos de AR están asociados con la MI en una población grande que no padece AR.	CS (n=1650)	Muestras de sangre y de heces.	La presencia de <i>Prevotella</i> spp se asoció positivamente con la AR PRS (puntuación de riesgo poligénico). La presencia de <i>Prevotella</i> spp se asoció con las fases preclínicas de AR.	El genotipo podría mediar asociaciones taxonómicas clave de la MI con la AR, particularmente <i>Prevotella</i> spp, lo que sugiere que estas especies desempeñan un papel temprano en el desarrollo de la AR.
(Mena-Vázquez et al., 2020)	Caracterizar la MI de pacientes con AR.	AR (n=40) CS (n=40)	Muestra de sangre y heces.	Los pacientes con AR mostraron una diversidad β más baja y una diversidad α similar. <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Sedimentibacter</i> y <i>Enterococcus</i> aumentaron en AR, mientras que <i>Dorea formicigenerans</i> disminuyó en AR.	Las observaciones demuestran la presencia de disbiosis caracterizada por la expansión de linajes inusuales y dañinos, como <i>Collinsella</i> , <i>Enterococcus</i> y <i>Sedimentibacter</i> .
(Kishikawa et al., 2020)	Caracterizar el MI en pacientes con AR mediante un estudio integral de asociación de todo el metagenoma.	AR (n=82) CS (n=42)	Muestras fecales.	Abundancia de múltiples especies pertenecientes al género <i>Prevotella</i> en AR.	Existe un vínculo entre el microbioma intestinal, el genoma del huésped y la patología de la AR.
(Lee et al., 2019)	investigar las diferencias entre la composición de la MI en pacientes con AR y OA.	AR (n=9) OA (n=9)	Muestras fecales.	El grupo de AR tuvo una proporción Bacteroidetes: Firmicutes más baja que el grupo de OA. A nivel de especies (<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i> , <i>Dialister invisus</i> , <i>Clostridium leptum</i> , <i>Ruthenibacterium lactatiformans</i> , <i>Anaerotruncus colihominis</i> , <i>Bacteroides faecichinchillae</i> , <i>Harryflintia acetispora</i> , <i>Bacteroides</i>	La disbiosis de la AR reveló resultados similares a los de otras enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que un patrón de MI específico está relacionado con la autoinmunidad.

				<i>acidifaciens</i> y <i>Christensenella minuta</i>), fue significativamente menor en pacientes con AR.	
(Jeong et al., 2019)	Investigar la MI y las funciones microbianas en pacientes femeninas con AR temprana.	AR (n=29) CS (n=25)	Muestras fecales.	El filo Bacteroidetes se enriqueció en pacientes con AR temprana. Las actinobacterias (género <i>Collinsella</i>), se enriquecieron en CS.	Demuestra alteraciones en la comunidad microbiana, incluidas las funciones microbianas.
(Alpizar-Rodriguez et al., 2019)	Determinar la composición de la MI y la prevalencia de <i>Prevotella</i> spp. en personas con mayor riesgo de AR, antes de desarrollar la enfermedad.	AR preclínicos (n=83) CS (n=50)	Muestras fecales.	Aumento significativo de <i>Prevotella</i> spp. en el grupo 'AR preclínica'.	<i>Prevotella</i> spp. el enriquecimiento en individuos en etapas preclínicas de AR, antes del inicio de la AR, sugiere un papel de la disbiosis intestinal en el desarrollo de la AR.
(Pianta et al., 2017)	Comprobar la relevancia inmunológica de <i>Prevotella copri</i> en pacientes con AR de nueva aparición.	AR (n=127) ETC (n=28) EspA (n=28) Enfermedad de Lyme (n=70) CS (n=50)	Muestras fecales.	Presencia de un péptido presentado por HLA-DR a partir de una proteína de 27 kd de <i>P copri</i> (Pc-p27), que estimuló las respuestas Th1 en el 42% de los pacientes con AR de nueva aparición.	Existe evidencia de la relevancia inmune de <i>P. copri</i> en la AR y sugiere que la patología intestinal puede ser una característica de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.
(Scher et al., 2013)	Investigar el papel potencial de <i>P. Copri</i> en la patogénesis de la AR.	NORA (n=44) AR (n=26) PsA (n=169) CS (n=28)	Muestras fecales.	Los aumentos en la abundancia de <i>Prevotella</i> se correlacionaron con una reducción de <i>Bacteroides</i> y una pérdida de microbios supuestamente beneficiosos en sujetos de NORA.	La presencia de <i>Prevotella copri</i> está fuertemente correlacionada con la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide (NORA) de nueva aparición no tratada.
(Vaahtovuori, 2008)	Comparar la composición de la MI de AR o	AR (n=50) FM (n=51)	Muestras fecales.	AR tenían significativamente menos <i>bifidobacterias</i> y bacterias del grupo <i>Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella</i> .	Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los microbios intestinales participan en la etiopatogenia de la AR.

	fibromialgia (FM) temprana.				
(Kitamura et al., 2022)	Analizar las respuestas de anticuerpos IgG e IgA a LPS a determinadas bacterias en pacientes con AR.	AR (n=87)	Muestras de sangre y heces.	Los niveles de anticuerpos IgA anti-Pg-LPS se correlacionaron inversamente con el recuento de bacterias intestinales. Los niveles de IgG anti-Pg-LPS se correlacionaron inversamente con los índices de actividad de la enfermedad	La entrada de <i>P. gingivalis</i> oral y su toxina Pg-LPS al intestino puede cambiar el equilibrio bacteriano intestinal y la función de la barrera intestinal lo que puede agravar la actividad de la enfermedad en la AR
(Chu et al., 2021)	Analizar el microbioma intestinal/bucal con relación a la AR temprana/tardía	n = 26 -15 MI ART/AR vs CS -9 microbiota oral ART/AR vs CS	Se incluyen artículos donde se observa las diferencias en la MI/oral en pacientes con AR vs CS.	Menor diversidad α y β 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., 2022)	Recoger la evidencia existente sobre la relación entre la microbiota y enfermedades reumáticas.	92 estudios AR (N=21)	Se realizó un metaanálisis sobre las diferencias de la diversidad α entre pacientes con enfermedades reumáticas y CS.	Disminución significativa en la riqueza/uniformidad del microbioma intestinal únicamente en AR. Hay una disminución en la diversidad α y β en AR. Destaca el enriquecimiento de <i>Streptococcus</i> y agotamiento de <i>Faecalibacterium</i> en AR, entre otras bacterias.	La disbiosis de la MI está asociada a enfermedades reumática con alteraciones microbianas específicas.
(Häger et al., 2019)	Comprobar el efecto de la suplementación con fibra dietética con el fin de restaurar la MI y promover la secreción de	AR (n=36)	Análisis de parámetros inmunológicos en muestras de sangre y heces de pacientes con AR antes y después de la	Aumento en el número de células T reguladoras circulantes. Proporciones favorables de Th1/Th17, disminución de los marcadores de erosión ósea en pacientes con AR después de 28 días de intervención dietética.	Los estudios clínicos controlados de intervenciones dietéticas ricas en fibra podrían complementar las estrategias de tratamiento farmacológico actuales.

	metabolitos microbianos inmunomoduladores beneficiosos.		suplementación dietética rica en fibra.		
(Dürholz et al., 2020)	Investigar el impacto de una intervención dietética rica en fibra a corto plazo en pacientes con AR.	AR (n=29) CS (n=10)	Se recogieron muestras de heces y sangre de todos los participantes del estudio al inicio y a los 28 días.	Aumento de los ácidos grasos de cadena corta antiinflamatorios (AGCC). Disminución de las concentraciones de citocinas proartríticas. Un cambio duradero en la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes, a favor de los últimos.	Los niveles elevados de AGCC en pacientes con AR después de intervenciones dietéticas altas en fibra a corto plazo se correlacionaron con una disminución observada en la quimiocina proinflamatoria MCP-1 y las citocinas IL-18 e IL-33.
(Marazzato et al., 2022)	Evaluar en AR temprana (ERA) vs CS la composición de la MI fecal, las concentraciones de AGCC y los niveles de Th17/Treg circulantes y sus propias citocinas, antes y después de 3 meses de tratamiento estándar.	ERA (n=19) CS (n=20)	Muestras fecales	Disminución de la biodiversidad en la MI entre los pacientes con ERA al inicio del estudio en comparación con los CS. Alteración en el equilibrio Th17/Treg con niveles más altos de Th17 y niveles más bajos de Treg en el grupo ERA respecto a los CS al inicio del estudio. Los pacientes con ERA presentaban niveles de ácido propanoico (AGCC) reducidos al inicio del estudio en comparación con los CS. Estas diferencias persistieron después de la administración de MTX al grupo ERA (artritis reumatoide temprana). No se encontraron diferencias significativas para el ácido fórmico, el ácido acético y el ácido butanoico, lo que demuestra que las variaciones cuantitativas de estos AGCC no están asociadas con ERA ni modificadas por el tratamiento con MTX.	Impacto positivo de la terapia en la estructura de la comunidad intestinal, subrayamos una división significativa entre los controles y los pacientes con ERA, así como el efecto restaurador ejercido por el tratamiento con MTX.
(Abendroth et al., 2010)	Evaluar los cambios en los perfiles de	AR (n=16) FM (n= 35)	Muestras de heces.	La actividad de la enfermedad disminuyó significativamente en ambos grupos.	Se encontraron alteraciones en los AGCC en términos de cambios

	AGCC y el resultado clínico en la AR durante el ayuno médico o la dieta mediterránea.			<p>La EVA mostró una disminución consecutiva del dolor en ambos grupos de estudio, que fue significativamente mayor en el grupo en ayunas el día 7.</p> <p>Los niveles de acetato aumentaron en el grupo en ayunas y disminuyó en grupo de DM.</p> <p>No hubo correlación significativa entre los cambios de AGCC inducidos por la dieta y los cambios en la actividad de la enfermedad.</p>	significativos al aumento de los niveles de acetato en el grupo en ayunas. No se pudo revelar una correlación entre los cambios de AGCC de la microflora intestinal y la actividad de la enfermedad en la AR.
(Wagenaar et al., 2021)	Determinar el efecto de las intervenciones dietéticas, específicamente la ingesta de fibra, sobre las enfermedades inflamatorias crónicas y el microbioma.	30 estudios	<p>Incluye estudios con intervenciones dietéticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> *bajo en fibra *alto en fibra *fibra suplementaria 	<p>Las intervenciones con dietas integrales ricas en fibra produjeron resultados más beneficiosos VS dietas bajas en fibra y los suplementos de fibra.</p> <p>El 70% de las intervenciones dietéticas ricas en fibra aumentaron la diversidad, la abundancia de bacterias productoras (<i>Faecalibacterium</i>, <i>Bifidobacterium</i>) de AGCC y/o disminuir las bacterias patógenas (Proteobacterias).</p>	Son necesarios más estudios para individualizar cada intervención dietética como una enfermedad específica y no en su conjunto.

4.1 Composición de la microbiota intestinal en pacientes con AR

Los resultados obtenidos en cuanto a especies que caracterizan a este tipo de pacientes han sido inconsistentes, dado que hay una gran heterogeneidad en los mismos. La toma de muestras para realizar muchos de los ensayos clínicos varía en función de los autores y la región geográfica en donde se realiza el estudio. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que el ambiente, y por tanto la dieta y hábitos de vida de las personas que participan en los ensayos clínicos, van a determinar en gran medida los resultados de los estudios analizados. Sin embargo, aquellos trabajos que muestran un mayor grado de evidencia científica presentan una menor variabilidad en los resultados obtenidos. De este modo, las dos revisiones sistemáticas realizadas por Chu et al. (2021) y Wang et al. (2022) muestran resultados similares en cuanto a la existencia de una disminución de las especies bacterianas en pacientes con AR, tanto de la diversidad α como β , así como un aumento de *Streptococcus* y agotamiento de *Faecalibacterium* en pacientes con AR.

Por otro lado, a nivel de filo, varios autores han demostrado un aumento de proteobacterias y un descenso de Firmicutes en pacientes con AR (El Menofy et al., 2022; Q. Wang et al., 2022; Yu et al., 2022). Sin embargo, los filos Bacteroidetes y Actinobacteria han mostrado resultados contradictorios. Tanto Menofy et al. (2022) como Yu et al. (2022) observaron un aumento de Bacteroidetes, mientras que Wang Q. (2022) observó un descenso de este filo bacteriano. En cuanto al filo Actinobacteria, Menofy et al. (2022) y Wang Q et al. (2002) observaron un aumento de este, a diferencia de Yu et al. (2022), que obtuvo un resultado opuesto.

4.2 La fase preclínica de AR está caracterizada por el género *Prevotella*

Varios estudios han demostrado que, en fases preclínicas de la enfermedad, existe un predominio del género *Prevotella* (Kishikawa et al., 2020; Alpizar-Rodriguez et al., 2019; Pianta et al., 2017; Scher et al., 2013; Wells et al., 2020). Concretamente, en un ensayo clínico, Kishikawa et al. (2020) caracterizaron la MI en pacientes con AR mediante un estudio integral de asociación de todo el metagenoma y observaron una abundancia de múltiples especies pertenecientes al género *Prevotella* en sujetos con AR. Por su parte, Alpizar-Rodriguez et al. (2019) pretendieron determinar la composición de la MI y la prevalencia de *Prevotella* spp. en personas con mayor riesgo de AR antes de desarrollar la enfermedad. Los resultados del estudio demostraron un aumento significativo de *Prevotella* spp. en el grupo de "AR preclínica". Resultados similares obtuvieron Wells et al. (2020), donde evaluaron si los alelos de riesgo

conocidos de AR estaban asociados con la MI en individuos que no padecían AR. En su estudio demostraron que la presencia de *Prevotella* spp se asoció positivamente con la AR PRS (puntuación de riesgo poligénico). La presencia de *Prevotella* spp se asoció con las fases preclínicas de AR. En este sentido, Pianta et al. (2017) comprobaron la relevancia inmunológica de *Prevotella copri* en pacientes con AR de nueva aparición. La presencia de un péptido presentado por HLA-DR a partir de una proteína de 27 kd de *Prevotella copri* (Pc-p27) estimuló las respuestas Th1 en el 42% de los pacientes con AR de nueva aparición. En otro estudio realizado por Scher et al. (2013), investigaron el papel de potencial de *Prevotella copri* en la patogénesis de la AR, y observaron cómo los aumentos en la abundancia de *Prevotella* se correlacionaron con una reducción de *Bacteroides* y una pérdida de microbios supuestamente beneficiosos, en pacientes con artritis reumatoide de nueva aparición no tratada (NORA).

4.3 Influencia del sexo y la composición corporal en la MI de pacientes con AR

En un estudio realizado por Liu et al. (2020), caracterizaron y evaluaron la MI en AR y sus respectivos cónyuges respecto a los CS. Las especies *Blautia* y *Streptococcus* aumentaron en AR, mientras que las especies *Roseburia* y *Lachnospirillum* fueron significativamente menores en AR en comparación con los CS. Curiosamente, los pacientes con AR compartían un patrón de microbiota intestinal similar con sus cónyuges, que era diferente al de las personas sanas. Estudios anteriores demostraron que las hormonas sexuales pueden inducir enfermedades autoinmunes a través de un efecto sobre la función del sistema inmunológico. Muchas funciones de la MI, predichas mediante la secuenciación del gen 16S rRNA bacteriano, involucraron al sistema endocrino y a las hormonas esteroides. Por tanto, el desarrollo de la AR está asociado con el género, de tal manera que la morbilidad de la AR es mayor en mujeres que en hombres (van Vollenhoven, 2009). Otro dato relevante del estudio realizado por Ruiz-Limón et al. (2022) fue que factores como la edad, la obesidad y la función física se asociaron con la carga inflamatoria acumulativa en la AR.

Recientemente se han realizado grandes estudios de casos y controles y de cohortes que han contribuido a la evidencia de una asociación entre la obesidad y el desarrollo de AR, aunque la evidencia definitiva de una asociación sigue siendo difícil de alcanzar. En estos estudios, la obesidad no se asoció consistentemente con un riesgo significativamente mayor de incidencia de AR en la población general y, cuando estuvo presente, la asociación fue relativamente modesta. En cambio, la masa magra baja y la obesidad sarcopénica entre los pacientes con AR se asoció fuertemente con una función física deficiente y discapacidad, además de un

empeoramiento de la función física durante varios años de seguimiento (Baker et al., 2022; George & Baker, 2016). Si analizamos los valores por género, la masa grasa y la mayoría de los índices adiposos fueron significativamente mayores tanto en mujeres como en hombres con AR. Sin embargo, las pacientes femeninas con AR tuvieron una mayor prevalencia de sarcopenia y obesidad sarcopénica (Brance et al., 2021).

4.4 La permeabilidad intestinal se relaciona con la expresión de marcadores inflamatorios en pacientes con AR

Por su parte, Q. Wang et al. (2022) investigaron las asociaciones entre la composición de la MI y los niveles de citocinas presentes en este tipo de pacientes. Las especies *Megamonas* y *Monoglobus* se correlacionaron positivamente con niveles de IL-10, IL-2, IL-4, TNF- α e IFN- γ , mientras que *Muribaculaceae* y *Odoribacter* se correlacionaron positivamente con los niveles de IL-17, TNF- α e IFN- γ ; en cambio, el género *Prevotella* se correlacionó positivamente con niveles elevados de IL-4. Hoy en día se sabe que las células Th17 producen IL-17, IL-21 e IL-22 y se considera que tienen un papel crucial en los trastornos autoinmunes (Figura 6). Por otro lado, otra clase de células T, las células T reguladoras, tienen una función protectora contra infecciones bacterianas y fúngicas, así como en la supresión de la respuesta autoinmune (Mateen et al., 2016).

Otra especie que se ha encontrado en sujetos con AR es *Raoultella*, que se caracteriza por ser una bacteria generadora de histamina, una molécula proinflamatoria clave que se encuentra en la sangre de la AR, el cartílago articular, el líquido y el tejido sinoviales (Hammad et al., 2019).

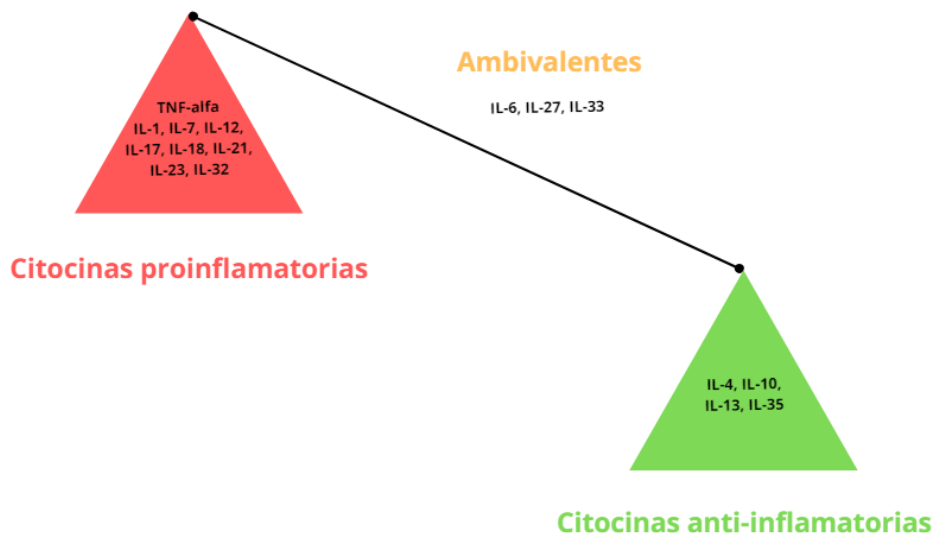


Figura 6: Desequilibrio de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en la artritis reumatoide (Elaboración propia basada en Mateen et al., 2016)

Aunque todavía no se comprende bien desde el punto de vista mecanicista, un número cada vez mayor de observaciones sugiere un papel importante de la desregulación inmune y la disbiosis en las zonas mucosas en el desarrollo de la AR. La permeabilidad y función de barrera del epitelio intestinal depende de la regulación de las uniones estrechas (TJ) intercelulares. Entre otros factores, la permeabilidad intestinal está regulada por la desconexión mediada por la toxina de la zonula ocludens (Zot o zonulina), que es secretada por las células epiteliales intestinales tras estímulos de la dieta o la MI. De este modo se ha observado, en pacientes con AR de nueva aparición, una menor expresión de las proteínas TJ ocludina y claudina-1 en las células epiteliales intestinales en comparación con los controles sanos (Tajik et al., 2020).

Los estudios que muestran el efecto de la disbiosis sobre las respuestas inmunitarias aberrantes han abierto nuevas vías de investigación y ya se han aprovechado para nuevas oportunidades de tratamiento, como el mantenimiento de la barrera intestinal y la inhibición de la migración de las células inmunitarias desde el intestino a las articulaciones. Sin embargo, se necesitan estudios futuros para definir las causas de la disbiosis y determinar exactamente cómo y cuándo la disbiosis intestinal influye en el desarrollo de la AR (Dagar et al., 2023).

4.5 Intervenciones dietéticas ricas en fibra y AGCC claves en la modulación de los mediadores inflamatorios en pacientes con AR

En la segunda línea de investigación, varios autores han demostrado que la gran mayoría de intervenciones dietéticas ricas en fibra dietética, que contiene un mínimo de 30 g de fibra por 2000 kcal, ayudan a mejorar y a conseguir un estado de eubiosis intestinal en sujetos con AR. Esta intervención se realiza mediante dos vías, a través de una dieta rica en fibra, o mediante suplementos dietéticos.

En un ensayo clínico, Häger et al. (2019) comprobaron el efecto de la suplementación con fibra dietética con el fin de restaurar la homeostasis microbiana y promover la secreción de metabolitos microbianos inmunomodulares, tales como los AGCC. En los resultados obtuvieron un aumento en el número de células T reguladoras circulantes, así como proporciones favorables de Th1/Th17. Además, observaron una disminución de los marcadores de erosión ósea en pacientes con AR después de 28 días de intervención dietética.

Se ha observado recientemente que la interacción entre las especies productoras de butirato y las consumidoras de butirato en el intestino de una persona mantienen un equilibrio dinámico. Los consumidores de butirato, como *Pseudomonas* spp., suelen ser robustas y capaces de sobrevivir en entornos hostiles incluso sin suministro de carbohidratos. Estas especies pueden vivir de diversas fuentes de carbono, como butirato, lactato, acetato, etc. El butirato es uno de los mejores nutrientes para obtener más calorías, pero no es necesario para su supervivencia (He et al., 2022). En el estudio realizado por He J et al. (2022), descubrieron que el rendimiento neto de butirato, deducido de la relación entre productores y consumidores y respaldado por mediciones de metabolitos, muestra correlaciones negativas con la actividad de la enfermedad, la producción de anticuerpos y la deformidad de las articulaciones, lo que consolida aún más los efectos protectores del butirato en la AR.

En otro estudio, Dürholz et al. (2020) investigaron el impacto de una intervención dietética rica en fibra a corto plazo en pacientes con AR y observaron un aumento de los AGCC, concretamente de en las concentraciones de acetato y butirato, mientras que los niveles de propionato se mantuvieron sin cambios. Al mismo tiempo hubo una disminución de las concentraciones de citocinas proartríticas y un cambio duradero en la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes en favor de los Bacteroidetes. En el estudio realizado por Marazzato et al. (2022) observaron que en pacientes con ERA los niveles de ácido propanoico (AGCC) eran significativamente reducidos al inicio del estudio en comparación con los CS. Dichas diferencias persistieron después de la administración de metotrexato (MTX) al grupo ERA aunque la tendencia al aumento observada

para dicho compuesto sugeriría la necesidad de una duración prolongada del tratamiento para su completa restauración al nivel normal.

En una revisión sistemática realizada por Wagenaar et al. (2021), pretendieron determinar el efecto de las intervenciones dietéticas, específicamente la ingesta de fibra, sobre las enfermedades inflamatorias crónicas y el microbioma. Estos autores vieron como las intervenciones con dietas integrales ricas en fibra produjeron resultados más beneficiosos en comparación con dietas bajas en fibra y los suplementos de fibra. El 70% de las intervenciones dietéticas ricas en fibra aumentaron la diversidad, la abundancia de bacterias productoras de AGCC y/o disminución de bacterias patógenas. Debemos resaltar que los mejores resultados se consiguieron a través de la dieta en comparación con sujetos a los que se le suplementaron fibra dietética. Sin embargo, los resultados no son aplicados a sujetos con enfermedades inflamatorias concretas.

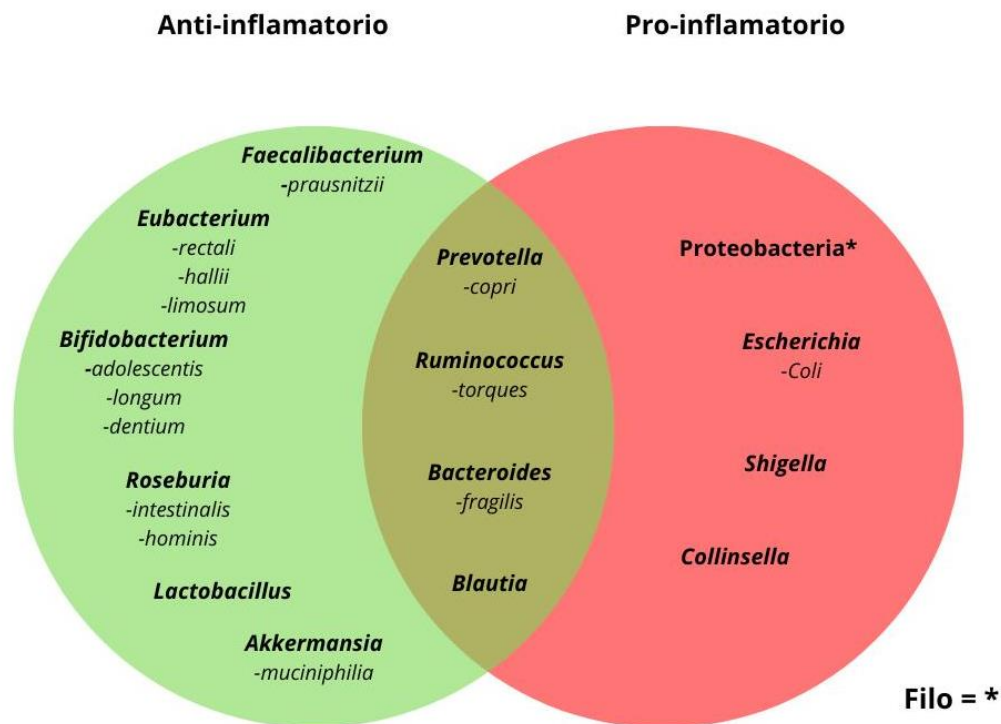


Figura 7: Diagrama de Venn que agrupa varios géneros de bacterias (en negrita) y especies como antiinflamatorias (círculo izquierdo), proinflamatorias (círculo derecho) o ambas (superposición entre círculos) dependiendo de su abundancia y entorno. (Elaboración propia basada en Wagenaar et al., 2021)

Aunque se observaron efectos atenuantes sobre la patología de la AR en estudios de intervención dietética, hasta ahora ninguno de ellos se ha implementado con éxito en las clínicas. Las razones de esto podrían ser: una escasez de aceptación y persuasión de los reumatólogos sobre este tema, mecanismos inmunológicos subyacentes no identificados que expliquen la mejoría en pacientes con AR, o la existencia de FAME terapéuticamente muy efectivos que hacen de la dieta alternativas menos prominentes. Sin embargo, todas las terapias de intervención dietética requieren cambios en el estilo de vida diario y en las conductas alimentarias de los pacientes, y eso requiere compromiso, resistencia, persuasión y tiempo (Häger et al., 2019).

Por tanto, una futura línea de investigación podría ser analizar el comportamiento de este tipo de intervenciones en grupos de sujetos con unas características y síntomas más concretos para así poder acumular un mayor grado de evidencia científica que pueda dar un giro en el uso de este tipo de metabolitos bacterianos en el tratamiento de sujetos con AR. Además, se debe continuar investigando y desarrollando los mecanismos y reacciones a través de los cuales se puedan beneficiar las personas que puedan verse afectadas en un futuro, tanto desde una perspectiva preventiva como de tratamiento una vez que la enfermedad se ha instaurado.

5. CONCLUSIONES

En base a los objetivos planteados y a los resultados de esta revisión bibliográfica, se han obtenido las siguientes conclusiones:

- Existe una clara relación entre la disbiosis de la MI humana y la patogénesis de la AR, caracterizada por una disminución en la riqueza de especies bacterianas. A nivel de filo, se ha observado un aumento de proteobacterias y un descenso de Firmicutes, mientras que a nivel de género la AR se caracteriza por una elevada presencia de *Streptococcus* y una disminución de *Faecalibacterium*. Por otro lado, se ha observado una correlación entre el aumento del género *Prevotella* y la fase preclínica de la AR.
- Se han relacionado este tipo de intervenciones con un predominio de especies inmunomoduladoras (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterias*, *Lactobacilos*, *Clostridium coccoides* y *Eubacterium*) productoras de AGCC y una disminución de especies patógenas (Proteobacterias, *Shigella*, *Collinsella* y *Escherichia*), así como un descenso de citocinas proartríticas (quimiocina proinflamatoria MCP-1 y las citocinas IL-18 e IL-33). Existe la necesidad de un mayor número de estudios que reafirmen el potencial inmunomodulador de los AGCC en patologías concretas como la AR.

- Las dietas ricas en fibra pueden ser un pilar importante en el tratamiento de patologías autoinmunitarias por el efecto modulador que presenta sobre la composición de la MI y el aumento de bacterias productoras de AGCC beneficiosos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abendroth, A., Michalsen, A., Lüdtke, R., Rüffer, A., Musial, F., Dobos, G. J., & Langhorst, J. (2010). Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine*, 17(6), 307–313. <https://doi.org/10.1159/000322313>
- Alpizar-Rodriguez, D., Lesker, T. R., Gronow, A., Gilbert, B., Raemy, E., Lamacchia, C., Gabay, C., Finckh, A., & Strowig, T. (2019). *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(5), 590–593. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214514>
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Álvarez-Calatayud, G., Guarner, F., Requena, T., & Marcos, A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6). <https://doi.org/10.20960/nh.2280>
- Attur, M., Scher, J. U., Abramson, S. B., & Attur, M. (2022). Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 11(15), 2436. <https://doi.org/10.3390/cells11152436>
- Baker, J. F., Giles, J. T., Weber, D., George, M. D., Leonard, M. B., Zemel, B. S., Long, J., & Katz, P. (2022). Sarcopenic obesity in rheumatoid arthritis: prevalence and impact on physical functioning. *Rheumatology*, 61(6), 2285–2294. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab710>
- Brance, M. L., Di Gregorio, S., Pons-Estel, B. A., Quagliato, N. J., Jorfen, M., Berbotto, G., Cortese, N., Raggio, J. C., Palatnik, M., Chavero, I., Soldano, J., Wong, R., Del Rio, L., Sánchez, A., & Brun, L. R. (2021). Prevalence of Sarcopenia and Whole-Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 27(6S), S153–S160. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001549>
- Bungau, S. G., Behl, T., Singh, A., Sehgal, A., Singh, S., Chigurupati, S., Vijayabalan, S., Das, S., & Palanimuthu, V. R. (2021). Targeting Probiotics in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*, 13(10), 3376. <https://doi.org/10.3390/nu13103376>

- Chiang, H.-I., Li, J.-R., Liu, C.-C., Liu, P.-Y., Chen, H.-H., Chen, Y.-M., Lan, J.-L., & Chen, D.-Y. (2019). An Association of Gut Microbiota with Different Phenotypes in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(11), 1770. <https://doi.org/10.3390/jcm8111770>
- Chu, X.-J., Cao, N.-W., Zhou, H.-Y., Meng, X., Guo, B., Zhang, H.-Y., & Li, B.-Z. (2021). The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Rheumatology*, *60*(3), 1054–1066. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa835>
- Cong, J., Zhou, P., & Zhang, R. (2022). Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*, *14*(9), 1977. <https://doi.org/10.3390/nu14091977>
- Dourado, E., Ferro, M., Guerreiro, C. S., & Fonseca, J. E. (2020). Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 11, pp. 1–19). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12113504>
- Dürholz, K., Hofmann, J., Iljazovic, A., Häger, J., Lucas, S., Sarter, K., Strowig, T., Bang, H., Rech, J., Schett, G., & Zaiss, M. M. (2020a). Dietary Short-Term Fiber Interventions in Arthritis Patients Increase Systemic SCFA Levels and Regulate Inflammation. *Nutrients*, *12*(10), 3207. <https://doi.org/10.3390/nu12103207>
- Dürholz, K., Hofmann, J., Iljazovic, A., Häger, J., Lucas, S., Sarter, K., Strowig, T., Bang, H., Rech, J., Schett, G., & Zaiss, M. M. (2020b). Dietary Short-Term Fiber Interventions in Arthritis Patients Increase Systemic SCFA Levels and Regulate Inflammation. *Nutrients*, *12*(10), 3207. <https://doi.org/10.3390/nu12103207>
- El Menofy, N. G., Ramadan, M., Abdelbary, E. R., Ibrahim, H. G., Azzam, A. I., Ghit, M. M., Ezz, A. S., Gazar, Y. A., & Salah, M. (2022). Bacterial Compositional Shifts of Gut Microbiomes in Patients with Rheumatoid Arthritis in Association with Disease Activity. *Microorganisms*, *10*(9), 1820. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091820>
- El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(28), 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
- Fusco, W., Lorenzo, M. B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., Lener, E., Mele, M. C., Gasbarrini, A., Collado, M. C., Cammarota, G., & Ianiro, G. (2023). Short-Chain

- Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 15(9), 2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>
- Gamero García, D. (2018). ARTÍCULO DE REVISIÓN Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento Rheumatoid arthritis, epidemiology, physiopathology, diagnosis criteria and treatment (Vol. 6, Issue 2), 47-55.
- George, M. D., & Baker, J. F. (2016). The Obesity Epidemic and Consequences for Rheumatoid Arthritis Care. *Current Rheumatology Reports*, 18(1), 6. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0550-z>
- Guarner, F. (2011a). Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterología y Hepatología*, 34(3), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.11.009>
- Guarner, F. (2011b). Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterología y Hepatología*, 34(3), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.11.009>
- Guerreiro, C. S., Calado, Â., Sousa, J., & Fonseca, J. E. (2018). Diet, Microbiota, and Gut Permeability—The Unknown Triad in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00349>
- Guo, R., Li, S., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, G., Ullah, H., Ma, Y., & Yan, Q. (2022). Dysbiotic Oral and Gut Viromes in Untreated and Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Microbiology Spectrum*, 10(5). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00348-22>
- Häger, J., Bang, H., Hagen, M., Frech, M., Träger, P., Sokolova, M. V., Steffen, U., Tascilar, K., Sarter, K., Schett, G., Rech, J., & Zaiss, M. M. (2019). The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study. *Nutrients*, 11(10), 2392. <https://doi.org/10.3390/nu11102392>
- Harbour, R., & Miller, J. (2001). A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *British Medical Journal*, 323(7308), 334–336. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334>
- He, J., Chu, Y., Li, J., Meng, Q., Liu, Y., Jin, J., Wang, Y., Wang, J., Huang, B., Shi, L., Shi, X., Tian, J., Zhufeng, Y., Feng, R., Xiao, W., Gan, Y., Guo, J., Shao, C., Su, Y., ... Li, Z. (2022). Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and

bone erosion in rheumatoid arthritis. *Science Advances*, 8(6).

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abm1511>

Jeong, Y., Kim, J.-W., You, H. J., Park, S.-J., Lee, J., Ju, J. H., Park, M. S., Jin, H., Cho, M.-L., Kwon, B., Park, S.-H., & Ji, G. E. (2019). Gut Microbial Composition and Function Are Altered in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 693. <https://doi.org/10.3390/jcm8050693>

Ji, J., Jin, W., Liu, S., Jiao, Z., & Li, X. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*, 4(6), 420. <https://doi.org/10.1002/mco2.420>

Kinashi, Y., & Hase, K. (2021). Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 12: 673708
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>

Kishikawa, T., Maeda, Y., Nii, T., Motooka, D., Matsumoto, Y., Matsushita, M., Matsuoka, H., Yoshimura, M., Kawada, S., Teshigawara, S., Oguro, E., Okita, Y., Kawamoto, K., Higa, S., Hirano, T., Narazaki, M., Ogata, A., Saeki, Y., Nakamura, S., ... Okada, Y. (2020). Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 103–111. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215743>

Kitamura, K., Shionoya, H., Suzuki, S., Fukai, R., Uda, S., Abe, C., Takemori, H., Nishimura, K., Baba, H., Katayama, K., Terato, K., & Waritani, T. (2022). Oral and Intestinal Bacterial Substances Associated with Disease Activities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Clinical Study. *Journal of Immunology Research*, 2022, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2022/6839356>

Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

Lee, E. H., Kim, H., Koh, J. H., Cha, K. H., Lee, K. K., Kim, W.-U., Pan, C.-H., & Lee, Y.-H. (2022). Dysbiotic but nonpathogenic shift in the fecal mycobiota of patients with rheumatoid arthritis. *Gut Microbes*, 14(1).
<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2149020>

- Lee, J.-Y., Manna, M., Kim, Y., Kim, J., Kim, G.-T., & Seo, Y.-S. (2019). Comparative Analysis of Fecal Microbiota Composition Between Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients. *Genes*, *10*(10), 748. <https://doi.org/10.3390/genes10100748>
- Lin, Y.-J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, *9*(4), 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Liu, Z., Wu, Y., Luo, Y., Wei, S., Lu, C., Zhou, Y., Wang, J., Miao, T., Lin, H., Zhao, Y., Liu, Q., & Liu, Y. (2020). Self-Balance of Intestinal Flora in Spouses of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*, *7*:538. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00538>
- Marazzato, M., Iannuccelli, C., Guzzo, M. P., Nencioni, L., Lucchino, B., Radocchia, G., Gioia, C., Bonfiglio, G., Neroni, B., Guerrieri, F., Pantanella, F., Garzoli, S., Vomero, M., Barbati, C., Di Franco, M., & Schippa, S. (2022). Gut Microbiota Structure and Metabolites, Before and After Treatment in Early Rheumatoid Arthritis Patients: A Pilot Study. *Frontiers in Medicine*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.921675>
- Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, *12*(4), 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- Masuko, K. (2018). A Potential Benefit of “Balanced Diet” for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00141>
- Mateen, S., Zafar, A., Moin, S., Khan, A. Q., & Zubair, S. (2016). Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, *455*, 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010>
- Mena-Vázquez, N., Ruiz-Limón, P., Moreno-Indias, I., Manrique-Arija, S., Lisbona-Montañez, J. M., Rioja, J., Mucientes, A., Martín-Núñez, G. M., Cano-García, L., Tinahones, F. J., & Fernández-Nebro, A. (2023). Adiposity is associated with expansion of the genus *Dialister* in rheumatoid arthritis patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *160*, 114388. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114388>
- Mena-Vázquez, N., Ruiz-Limón, P., Moreno-Indias, I., Manrique-Arija, S., Tinahones, F. J., & Fernández-Nebro, A. (2020). Expansion of Rare and Harmful Lineages is Associated

- with Established Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1044.
<https://doi.org/10.3390/jcm9041044>
- Mirzaei, R., Dehkhodaie, E., Bouzari, B., Rahimi, M., Gholestani, A., Hosseini-Fard, S. R., Keyvani, H., Teimoori, A., & Karampoor, S. (2022). Dual role of microbiota-derived short-chain fatty acids on host and pathogen. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112352. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112352>
- Moens, F., Van den Abbeele, P., Basit, A. W., Dodoo, C., Chatterjee, R., Smith, B., & Gaisford, S. (2019). A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *International Journal of Pharmaceutics*, 555, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.020>
- Molina, J. T., Jesús, M., De Yébenes, G., & Loza, E. (2018a). Volumen 14, Número 2 Sociedad Española de Reumatología Sarilumab y artritis reumatoide Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. In *Reumatol Clin Supl* (Vol. 14, Issue 2). www.reumatologiaclinica.orgwww.reumatologiaclinica.org
- Molina, J. T., Jesús, M., De Yébenes, G., & Loza, E. (2018b). Volumen 14, Número 2 Sociedad Española de Reumatología Sarilumab y artritis reumatoide Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. In *Reumatol Clin Supl* (Vol. 14, Issue 2). www.reumatologiaclinica.orgwww.reumatologiaclinica.org
- Nagpal, R., Wang, S., Ahmadi, S., Hayes, J., Gagliano, J., Subashchandrabose, S., Kitzman, D. W., Becton, T., Read, R., & Yadav, H. (2018). Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific Reports*, 8(1), 12649. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30114-4>
- Olveira, G., & González-Molero, I. (2016). Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinología y Nutrición*, 63(9), 482–494. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>

- Pianta, A., Arvikar, S., Strle, K., Drouin, E. E., Wang, Q., Costello, C. E., & Steere, A. C. (2017). Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, *69*(5), 964–975. <https://doi.org/10.1002/art.40003>
- Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, *10*(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Rasouli-Saravani, A., Jahankhani, K., Moradi, S., Gorgani, M., Shafaghat, Z., Mirsanei, Z., Mehmandar, A., & Mirzaei, R. (2023). Role of microbiota short-chain fatty acids in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *162*, 114620. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114620>
- Roux, A.-E., Langella, P., & Martin, R. (2024). Overview on biotics development. *Current Opinion in Biotechnology*, *86*, 103073. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2024.103073>
- Ruiz-Limón, P., Mena-Vázquez, N., Moreno-Indias, I., Manrique-Arija, S., Lisbona-Montañez, J. M., Cano-García, L., Tinahones, F. J., & Fernández-Nebro, A. (2022). Collinsella is associated with cumulative inflammatory burden in an established rheumatoid arthritis cohort. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *153*, 113518. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113518>
- Scher, J. U., Sczesnak, A., Longman, R. S., Segata, N., Ubeda, C., Bielski, C., Rostron, T., Cerundolo, V., Pamer, E. G., Abramson, S. B., Huttenhower, C., & Littman, D. R. (2013). Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, *2*. <https://doi.org/10.7554/eLife.01202>
- Schönenberger, K. A., Schüpfer, A.-C., Gloy, V. L., Hasler, P., Stanga, Z., Kaegi-Braun, N., & Reber, E. (2021). Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *13*(12), 4221. <https://doi.org/10.3390/nu13124221>
- Sun, Y., Chen, Q., Lin, P., Xu, R., He, D., Ji, W., Bian, Y., Shen, Y., Li, Q., Liu, C., Dong, K., Tang, Y.-W., Pei, Z., Yang, L., Lu, H., Guo, X., & Xiao, L. (2019). Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Rheumatoid Arthritis in Shanghai, China. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00369>

- Tajik, N., Frech, M., Schulz, O., Schälter, F., Lucas, S., Azizov, V., Dürholz, K., Steffen, F., Omata, Y., Rings, A., Bertog, M., Rizzo, A., Iljazovic, A., Basic, M., Kleyer, A., Culemann, S., Krönke, G., Luo, Y., Überla, K., ... Zaiss, M. M. (2020). Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nature Communications*, *11*(1), 1995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A. N., Mackay, C. R., & Macia, L. (2014). *The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease* (pp. 91–119). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>
- Tomofuji, Y., Kishikawa, T., Maeda, Y., Ogawa, K., Nii, T., Okuno, T., Oguro-Igashira, E., Kinoshita, M., Yamamoto, K., Sonehara, K., Yagita, M., Hosokawa, A., Motooka, D., Matsumoto, Y., Matsuoka, H., Yoshimura, M., Ohshima, S., Nakamura, S., Inohara, H., ... Okada, Y. (2022). Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *81*(2), 278–288. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221267>
- Vahtovuo, J. , M. E. , K. M. , L. R. , & T. P. (2008). *Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis*. *35* (8), 1500–1505.
- Vadell, A. K., Bärebring, L., Hulander, E., Gjertsson, I., Lindqvist, H. M., & Winkvist, A. (2020). Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)—a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *111*(6), 1203–1213. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa019>
- van Vollenhoven, R. F. (2009). Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye... *BMC Medicine*, *7*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-12>
- Vinolo, M. A. R., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R. (2011). Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*, *3*(10), 858–876. <https://doi.org/10.3390/nu3100858>
- Wagenaar, C. A., van de Put, M., Bisschops, M., Walrabenstein, W., de Jonge, C. S., Herrema, H., & van Schaardenburg, D. (2021). The Effect of Dietary Interventions on Chronic Inflammatory Diseases in Relation to the Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients*, *13*(9), 3208. <https://doi.org/10.3390/nu13093208>
- Wang, Q., Zhang, S.-X., Chang, M.-J., Qiao, J., Wang, C.-H., Li, X.-F., Yu, Q., & He, P.-F. (2022). Characteristics of the Gut Microbiome and Its Relationship With Peripheral

- CD4+ T Cell Subpopulations and Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.799602>
- Wang, Y., Wei, J., Zhang, W., Doherty, M., Zhang, Y., Xie, H., Li, W., Wang, N., Lei, G., & Zeng, C. (2022). Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. *EBioMedicine*, 80, 104055. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104055>
- Wells, P. M., Adebayo, A. S., Bowyer, R. C. E., Freidin, M. B., Finckh, A., Strowig, T., Lesker, T. R., Alpizar-Rodriguez, D., Gilbert, B., Kirkham, B., Cope, A. P., Steves, C. J., & Williams, F. M. K. (2020). Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study. *The Lancet Rheumatology*, 2(7), e418–e427. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30064-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30064-3)
- Xu, X., Wang, M., Wang, Z., Chen, Q., Chen, X., Xu, Y., Dai, M., Wu, B., & Li, Y. (2022). The bridge of the gut–joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007610>
- Ying, Z.-H., Mao, C.-L., Xie, W., & Yu, C.-H. (2023). Postbiotics in rheumatoid arthritis: emerging mechanisms and intervention perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1290015>
- Yu, D., Du, J., Pu, X., Zheng, L., Chen, S., Wang, N., Li, J., Chen, S., Pan, S., & Shen, B. (2022). The Gut Microbiome and Metabolites Are Altered and Interrelated in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.763507>
- Zhu, J., Wang, T., Lin, Y., Xiong, M., Chen, J., Jian, C., Zhang, J., Xie, H., Zeng, F., Huang, Q., Su, J., Zhao, Y., Li, S., & Zeng, F. (2022). The change of plasma metabolic profile and gut microbiome dysbiosis in patients with rheumatoid arthritis. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.931431>
- Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189. <https://doi.org/10.3390/nu12082189>

ANEXO I. Evaluación de la calidad de las revistas consultadas, según el factor de impacto en JCR en el año de publicación del artículo. Tabla 3.

REFERENCIA	REVISTA	DISEÑO DEL ESTUDIO	FACTOR DE IMPACTO	CUARTIL
(Sun et al., 2019)	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Observacional transversal	4,1	Q2
(Chiang et al., 2019)	Journal of Clinical Medicine	Observacional transversal	3,3	Q1
(Mena-Vázquez et al., 2023)	Biomedicine and Pharmacotherapy	Observacional transversal	7,5	Q1
(Guo et al., 2022)	Microbiology Spectrum	Observacional transversal	3,7	Q2
(Zhu et al., 2022)	Frontiers in Microbiology	Observacional transversal	5,2	Q2
(El Menofy et al., 2022)	Microorganisms	Observacional transversal	4,5	Q2
(Ruiz-Limón et al., 2022)	Biomedicine and Pharmacotherapy	Observacional transversal	7,5	Q1
(Q. Wang et al., 2022)	PeerJ	Observacional transversal	2,7	Q2
(Tomofuji et al., 2022)	Frontiers in Immunology	Observacional transversal	7,3	Q1
(Yu et al., 2022)	Annals of the Rheumatic Diseases	Observacional transversal	27,4	Q1
(E. H. Lee et al., 2022)	Gut microbes	Observacional transversal	12,2	Q1
(Liu et al., 2020)	Frontiers in medicine	Observacional transversal	5,0	Q1
(Wells et al., 2020)	Lancet Rheumatol	Observacional transversal	25,4	Q1
(Mena-Vázquez et al., 2020)	Journal of Clinical Medicine	Observacional transversal	4,2	Q1
(Kishikawa et al., 2020)	Annals of the Rheumatic Diseases	Observacional transversal	19,1	Q1
(J.-Y. Lee et al., 2019)	Plos one	Observacional transversal	2,7	Q1
(Jeong et al., 2019)	Genes	Observacional transversal	3,8	Q2
	Journal of Clinical Medicine	Observacional transversal	3,3	Q1

(Alpizar-Rodríguez et al., 2019)				
(Alpizar-Rodríguez et al., 2019)	Annals of the Rheumatic Diseases	Observacional transversal	16,1	Q1
(Pianta et al., 2017)	Arthritis Rheumatol	Observacional transversal	7,9	Q1
(Vahtovuori, 2008)	The Journal of Rheumatology	Observacional transversal	7,1	Q1
(Scher et al., 2013)	eLife	Revisión sistemática: casos y controles	8,5	Q1
(Chu et al., 2021)	Rheumatology	Revisión sistemática y metanálisis	7,0	Q1
(Y. Wang et al., 2022)	eBiomedicine	Ensayo clínico no controlado	11,1	Q1
(Häger et al., 2019)	Nutrients	Ensayo clínico controlado no aleatorio	4,6	Q1
(Dürholz et al., 2020b)	Nutrients	Ensayo clínico controlado no aleatorio	5,7	Q1
(Marazzato et al., 2022)	Frontiers in Medicine	Revisión sistemática	4,9	Q2
(Abendroth et al., 2010)	Research in Complementary Medicine	Ensayo clínico prospectivo, observacional y no aleatorizado	6,5	Q2
(Wagenaar et al., 2021)	Nutrients	Revisión sistemática	6,7	Q1