

¿Interacciona la microbiota humana con el tratamiento inmunosupresor de las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas? Revisión sistemática.

Noemí Franco Domingo¹, Patricia Saiz López², Loreto Carmona Ortells³

1. Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.
2. Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España.
3. Instituto de Salud Musculoesquelética (INMUSC), Madrid, España



Introducción

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas son enfermedades crónicas y complejas cuyo mecanismo patogénico no se conoce con exactitud, pero se considera el resultado de un desequilibrio en los mecanismos reguladores del sistema inmune.

El cuerpo humano es un ecosistema simbiótico habitado por billones de microorganismos que conviven en nichos específicos formando la microbiota humana. Esta microbiota varía en composición y abundancia y juega un papel crucial en diversas funciones biológicas.

La homeostasis intestinal depende de la relación mutualista entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico. El desequilibrio, o disbiosis, reduce la diversidad microbiana y favorece el crecimiento de patógenos oportunistas, pudiendo desencadenar una respuesta inmune contra el huésped y favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Las variaciones en la microbiota y sus productos enzimáticos interfieren en la biodisponibilidad, eficacia y toxicidad de los fármacos a través de mecanismos directos e indirectos. Si se confirmara la interacción entre la terapia inmunosupresora y la microbiota intestinal se abriría la posibilidad de aplicar una medicina de precisión, permitiendo un manejo más eficiente y seguro a través de la modulación de la microbiota.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática basada en una estrategia de búsqueda electrónica en Medline, Embase y Cochrane Library (inicio-02/2024). Se incluyeron aquellos trabajos que estudiaban la interacción de la MH y el tratamiento IS en ERAS en pacientes adultos en que se midieran parámetros de diversidad y composición taxonómica. Se excluyeron las espondiloartropatías por disponerse de un conocimiento más extenso. Se permitieron estudios de cualquier idioma, priorizándose los ensayos clínicos, pero incluyendo también estudios observacionales longitudinales prospectivos y retropectivos y casos y controles. (figura 1)

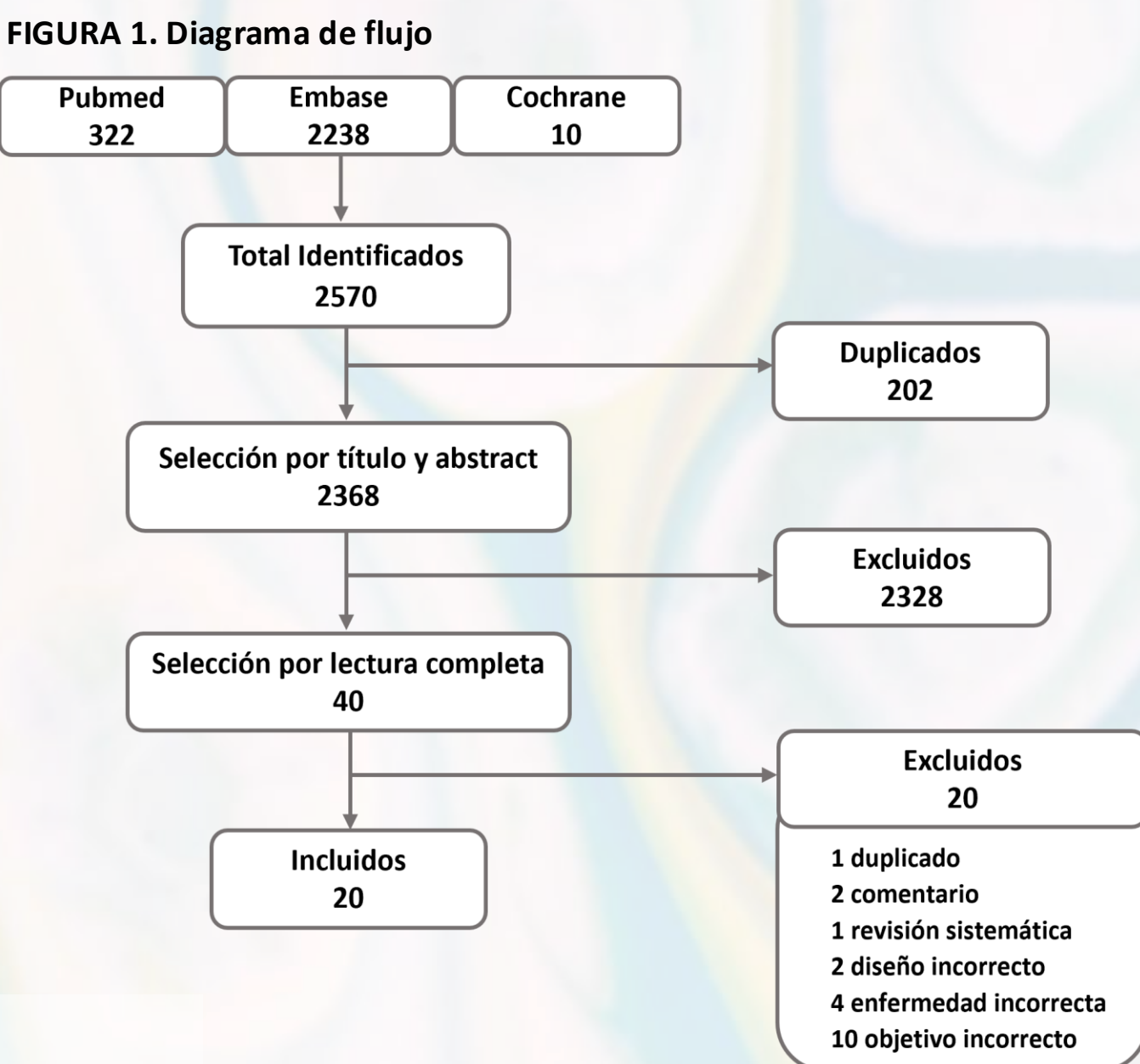


TABLA 1. Características de los estudios

Autor, año	País	Tipo ERAS	Tipo estudio	N	Edad media *	Mujer (%) ^b	Tratamiento IS	Medida resultado	Duración (semanas)
Danckert, 2024	Inglaterra	AR	Obs Pros	95	53,8	73	MTX, HCQ, SSZ	DAS28, CDAI, MMCI	12
Marazzato, 2022	Italia	AR	Obs Pros	25	61,0	55	MTX, CS	Circulación Th17/Treg y citocinas Concentración AGCC	12
Morales-Águila, 2022 ^a	España	AR	Obs Trans	110	55,9	80	FAMEb, FAMEtd (+/- FAMEc)	DAS28, Variables gravedad (erosiones, nivel ACCP, HAQ)	0
Koh, 2023	Corea del Sur	AR	Obs Pros	94	57,4	93	CS, FAMEc (MTX, LFM, SSZ, HCQ), FAMEb	DAS28, ACCP	24
Dos-Santos, 2021 ^a	España	AR	Obs Pros	47	55,43	85	CS, FAMEc, FAMEb, FAMEtd	Enfermedad periodontal DAS28, ACCP, FFI, RFA	8
Ormseth, 2020	EEUU	AR	Obs Pros	70	54; 54	69; 81	MTX con/sin CS ADA con/sin MTX/CS TCZ con/sin MTX/CS	Marcadores de inflamación (NAT, NAD, DAS28, VSG, IL-6, TNF-α) Secuencias microbianas específicas de sRNAs derivadas de tRNA y rRNA, [sRNA] microbiano total, tDR1, tDR3	24
Isaac, 2019 ^a	EEUU	AR	Obs Pros	27			MTX		16
Gremese, 2019 ^a	Italia	AR	Obs Trans	44	55,2	80	FAMEc, FAMEb	DAS28	0
Ubeda, 2016 ^a	EEUU	AR	Obs Pros	33			MTX		12-192
Zaragoza-García, 2023	Méjico	AR	Obs Trans	23	45	100	CS, MTX, CQ	DAS28, HAQ-DI	0
Qiao, 2023	China	AR	Obs Trans	145	55,54; 52,67	71	MTX, AINEs	RFA, FR, ACCP, anti-MVC, número linfocitos, T CD4+, niveles de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α, IFN-γ)	0
Mei, 2021	China	AR	ECA controlado	22	48,2	86	MTX, MTC, LFM	DAS28-PCR	24
Gupta, 2021	EEUU	AR	Obs Retros	32	64,9	66	CS (46,9%), FAMEc (87,5%), FAMEb (46,9%)	CDAI, MMCI	24-48
Artacho, 2021	EEUU	AR	Obs Pros	26	42,1; 43,6	73; 76	MTX	Vías metabólicas	16
Zhang, 2015	China	AR	Obs Pros	115			MTX y/o MTC	NAT, NAD, DAS28, RFA, FR, ACCP MLGs	≥ 4
De Araújo Navas, 2012	Brasil	LES	Obs Trans	40	33,1	100	CS, CQ, AZA, MMF, MTX, CyA, Dapsona, CFM	SLEDAI, recuento linfocitos y leucocitos, nivel creatinina sérica, I DMFT, Flujo salival estimulado	0
Guo, 2020	China	LES	Obs Pros	37	34,41; 34,25	100	CS	SLEDAI, Citocinas inmunes séricas (IL-18, IL-6, IL-10, IL-35, TWEAK, IL-28, IL-17, TNF-α, IL-8, IL-21, IFN-γ e IL-22)	≥ 8
Li, 2019	China	LES	Obs Trans	40	37,46	100	CS, HCQ, CFM, FAMEb	SLEDAI, niveles de complemento C3, RFA y anti-dsDNA	0
Wang, 2022	China	SSp	Obs Pros	133	49,11 / 48,33	89 / 88	HCQ	ESSDAI, RFA, xerofthalmia, indicadores patológicos de laboratorio	12-48
Tan, 2023	Singapur	ES	Obs Trans	23	54	100	MMF, CFM, AZA, MTX		0

EAS: Enfermedad Autoinmune Sistémica; N: número de pacientes reclutados; IS: Inmunosupresor; AR: artritis reumatoide; Obs: observacional; Pros: prospectivo; MTX: metotrexato; HCQ: hidroxicloroquina; SSZ: sulfasalazina; CS: corticoides; Trans: transversal; FAMEb: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad biológico; FAMEtd: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad terapia dirigida; FAMEc: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad convencional; LFM: leflunomida; ADA: adalimumab; TCZ: tocilizumab; CQ: cicloquina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MTC: Medicina Tradicional China; Retros: retrospectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; CyA: ciclosporina; DAS28: Disease Activity Score; CDAI: Clinical Disease Activity Index; MMCI: Mejoría Mínima Clínicamente Importante; AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta; ACCP: Anticuerpo Antipeptido Cítrico Citralmido; HAQ: Health Assessment Questionnaire; LDA: Linear discriminant analysis; RFA: Reactantes de Fase Aguda, incluye PCR; Proteína C Reactiva y VSG; Velocidad de Sedimentación Globalar; NAD: número articulaciones dolorosas; NAT: número articulaciones tumefactas; IL: Interleuquina; TNFα: alfa-Tumor Necrosis Factor; sRNA: small RNA (Ribonucleic Acid); tRNA: transfer RNA; rRNA: ribosomal RNA; tDR: tRNA Derived Fragment; IFABP2: intestinal fatty-acid binding protein 2; Anti-MVC: Anticuerpo anti-ctulmina vimentina mutante; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity; DMFT: Decayed, Missing, Filled Teeth; LEIS: Linear discriminant analysis Effect Size; TWEAK: Tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis; anti-dsDNA: anti-double stranded DNA (DeoxyRibonucleic acid); IFN-γ: Interferon Gamma; ESSDAI: EULAR Sjögren's syndrome (SS) disease activity index; A: CFM: ciclofosfamida; SLECC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SSp: Síndrome de Sjögren primario; ES: Esclerosis Sistémica.

* Comunicación oral. ^a Edad media del grupo total de pacientes y de no estar disponible, de los grupos de intervención. ^b % mujeres del grupo total de pacientes y de no estar disponible, de los grupos de intervención.

Objetivos

Recopilar y analizar los estudios en que se evalúa la interacción entre la microbiota humana (MH) y la terapia inmunosupresora (IS) de las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas (ERAS), y su repercusión en la enfermedad.

Resultados

De 2570 trabajos identificados, se incluyeron 20 (15 de artritis reumatoide, 3 de lupus eritematoso sistémico, 1 de síndrome de Sjögren primario y 1 de esclerosis sistémica), en general con un riesgo de sesgo moderado. La escasez de estudios y la especificidad de nicho limitó el estudio a la microbiota intestinal (MI). Se identificó: (tablas 1 y 2)

- Tendencia a la disminución de diversidad y cambios en la composición en la microbiota.
- Restitución parcial de la MI en los pacientes respondedores a tratamiento IS.
- Marcada heterogeneidad de los estudios en su desarrollo y medidas de resultado, que imposibilitó realizar metaanálisis.

Conclusiones

- Los **cambios en la MH podrían estar relacionados con la respuesta a los tratamientos IS en las ERAS**, si bien, aún hay **demasiada heterogeneidad** en el abordaje de los estudios sobre esta asociación que dificulta establecer conclusiones sólidas.
- Es **necesario la estandarización** de los estudios sobre la MH para poder combinar resultados y establecer conclusiones con mayor confianza.

TABLA 2. Parámetros analizados en los estudios

Autor, año	Alfa- Diversidad	Beta-Diversidad	Terapia IS analizada	Nº mediciones
Danckert, 2024	I Chao1 I Shannon I Simpson Abundancia	D Bray-Curtis ajustado	FAMEc naïve/FAMEc en tratamiento	3
Marazzato, 2022	OTUs observados I Shannon I Simpson Abundancia relativa	D Bray-Curtis D UniFrac no ponderada	MTX	2
Morales-Águila, 2022	Abundancia/Composición		FAMEb, FAMEtd	1
Koh, 2023	I Chao1 (SSZ) I Shannon (SSZ) I Simpson Abundancia relativa	OTUs (SSZ)	FAMEc ± FAMEb; FAMEb ± FAMEc; SSZ, MTX, LFM, HCQ; aTNF/ABA/TCZ; aTNF/ABA	2
Dos-Santos, 2021	Abundancia relativa		aTNF	1
Ormseth, 2020	Composición (sRNA en plasma)		(MTX, ADA +/-MTX, TCZ+/-MTX) +/- CS	2
Isaac, 2019	Diversidad Abundancia relativa	D Bray-Curtis	MTX	2
Gremese, 2019	Diversidad Abundancia relativa		FAMEc, FAMEb	1
Ubeda, 2016	Abundancia	D UniFrac no ponderado	MTX	2 o más
Zaragoza-García, 2023	Abundancia		MTX, CS	1
Qiao, 2023	I Chao1 I Shannon I Simpson Abundancia relativa/Composición	D Bray-Curtis	MTX	1
Mei, 2021	Abundancia relativa I Shannon	D Bray-Curtis (LFM: basal-t1 Vs basal-t6)	MTX + MTC/LFM	4
Gupta, 2021	I Fisher Abundancia/Composición (FAMEc sí/no)	D Bray-Curtis	CS, FAMEc, FAMEb	2
Artacho, 2021	OTUs observados I Shannon Abundancia relativa	D Bray-Curtis	MTX	4
Zhang, 2015	Abundancia relativa		MTX, MTC, MTX ± MTC	2
De Araújo Navas, 2012	Abundancia relativa		IS (CS, CQ, AZA, MMF, MTX, CyA, Dapsona, CFM)	1
Guo, 2020	OTUs observados I Shannon Diversidad filogenética de Faith Uniformidad de Pielou Abundancia relativa/Composición	D UniFrac no ponderado	CS	2
Li, 2019	Especies observadas I Shannon Abundancia relativa	D UniFrac no ponderado D UniFrac ponderado	CS, HCQ, CFM, FAMEb	1
Wang, 2022	Alfa-diversidad (Tratamiento no/sí 1) Abundancia relativa	D Bray-Curtis	HCQ	3
Tan, 2023	I Shannon-Weber Abundancia relativa/Composición	D Bray-Curtis	IS (MMF, CFM, AZA, MTX)	1

Verde: estadísticamente significativo; Rojo: no estadísticamente significativo; Negro: sin dato, Muestra no fecal.

IS: inmunosupresor; I: Índice; D: distancia; FAMEc: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad convencional; MTX: Metotrexato; OTU: Operational Taxonomic Unit; FAMEb: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad biológico; FAMEtd: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad terapia dirigida; SSZ: Sulfasalazina; LFM: Leflunomida; HCQ: Hidroxicloroquina; aTNF: anti-Tumor Necrosis Factor; ABA: Abatacept; TCZ: Tocilizumab; FR: Factor Reumatoide; CS: Corticosteroides; ADA: Adalimumab; MTC: Medicina Tradicional China; MRLM: CQ: cicloquina; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; CyA: ciclosporina; A: CFM: ciclofosfamida.

