

# DIFERENCIAS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SEGÚN EL GÉNERO

Autores: **Aimara García-Studer**<sup>1</sup>, Patricia Ruiz'-Limón<sup>1</sup>, Jose Manuel Lisbona-Montañez<sup>1</sup>, Arkaitz Mucientes-Ruiz<sup>1</sup>, Natalia Mena-Vázquez<sup>1</sup>, Antonio Fernandez-Nebro<sup>1</sup>.

1. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma Bionand, Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM), Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Málaga, España.

## OBJETIVO

Analizar la microbiota intestinal entre hombres y mujeres con artritis reumatoide (AR) e investigar los posibles factores asociados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal de una cohorte de pacientes con AR (ACR/EULAR 2010). Los pacientes fueron clasificados según el género (hombre o mujer). Se incluyó un grupo control de sujetos sin enfermedad inflamatoria ni autoinmune de igual sexo y edad con los casos. La microbiota intestinal se analizó mediante secuenciación del gen 16S rRNA mediante la plataforma de secuenciación Ion Torrent S5 y el análisis bioinformático se realizó mediante el software QIIME2. Otras variables incluidas fueron características epidemiológicas, clínicas, analíticas y terapéuticas. Se realizó un análisis descriptivo para estudiar las diferencias entre mujeres y hombres con AR; y un modelo de regresión logística para determinar los factores asociados al sexo. El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital (código 4/2016, PI9).

## RESULTADOS

En total se incluyeron 220 sujetos, de los cuales 110 eran pacientes con AR y 110 correspondían a controles sanos.

No hubo diferencias en la mayoría de características epidemiológicas y comorbilidades entre ambos grupos, salvo una mayor frecuencia de fumadores, obesidad y enfermedad cardiovascular entre los pacientes.

De los 110 pacientes con AR, 88 eran mujeres y 22 entre los pacientes. De los 110 pacientes con AR, 88 eran mujeres y 22 hombres. Las diferencias clínico-epidemiológicas y de tratamientos entre mujeres y hombres con AR se presentan en la Tabla 1. Se destaca un mayor porcentaje de varones fumadores (50%) que mujeres fumadoras (26,3%) ( $p=0,010$ ).

En relación con la microbiota intestinal, las mujeres mostraron una mayor riqueza microbiana en comparación con los varones (739,6 [271,2] vs 602,4 [204,2];  $p = 0,012$ ). Además, las mujeres con AR presentaron una mayor abundancia del género *Alistipes* en comparación con los hombres ( $p = 0,036$ ). Estas diferencias no se observaron en los sujetos sanos.

En el modelo de regresión logística, el sexo femenino se asoció de manera independiente con la VSG (OR [95%CI], 1,124 [1,041-1,215];  $p = 0,003$ ), con la riqueza de la microbiota intestinal (OR [95%CI], 1,003 [1,000-1,005];  $p = 0,032$ ), con la edad (OR [95%CI], 0,921 [0,864-0,981];  $p = 0,011$ ) y el tabaco (OR [95%CI], 0,482 [0,235-0,987];  $p = 0,046$ ) obteniéndose un  $R^2$  de Nagelkerke de 0,338.

Tabla 1: Diferencias clínico-epidemiológicas y de tratamientos entre mujeres y hombres con artritis reumatoide

VARIABLE	Mujeres N= 88	Varones N = 22	P-VALOR
Edad años, mediana (RIC)	55,0 (11,0)	59,3 (10,1)	0,086
Raza, caucásico, n (%)	86 (97,7)	22 (100,0)	0,639
Fumador, n (%)	19 (21,6)	11 (50,0)	<b>0,010</b>
Ex-fumador, n (%)	26 (29,5)	7 (31,8)	<b>0,010</b>
Obesidad OMS, n (%)	57 (64,8)	18 (82,0)	0,099
Tiempo de evolución AR, meses, mediana (RIC)	101,1 (34,2)	93,3 (31,0)	0,318
FR > 10, n (%)	71 (80,7)	19 (86,4)	0,394
ACPA > 20 U/ml, n (%)	69 (78,4)	19 (86,4)	0,306
VSG (mg/dl), mediana (RIC)	13,0 (11,0)	8,0 (8,0)	<b>&lt; 0,001</b>
DAS28-VSG al protocolo, media (DE)	2,9 (1,0)	2,8 (1,2)	0,558
Metotrexato, n (%)	65 (63,6)	14 (73,9)	0,242
Leflunomida, n (%)	8 (9,1)	4 (18,2)	0,195
Sulfasalazina, n (%)	10 (11,4)	3 (13,6)	0,505
Hidroxicloroquina, n (%)	7 (8,0)	2 (9,1)	0,572
Anti TNF-a, n (%)	25 (28,4)	7 (31,8)	0,470
Anti IL-6, n (%)	6 (6,8)	1 (4,5)	0,574
Rituximab, n (%)	2 (2,3)	0 (0,0)	0,639
Inhibidor de JAK, n (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	0,800

Abreviaturas; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; OMS: Organización Mundial de la Salud ACPA; FR: factor reumatoide; ACPA: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; PCR: proteína C reactiva; DAS28- VSG: Disease Activity Score 28 articulaciones con Velocidad de Sedimentación Globular; JAK: Janus cinasa.

## CONCLUSIÓN

El estudio revela que **las mujeres con AR tienen una mayor diversidad microbiana y abundancia del género *Alistipes* en comparación con los hombres**. Además, el sexo femenino se asoció con otras características como la VSG o menor frecuencia de hábito tabáquico.

Estos hallazgos resaltan la relación del sexo, del hábito tabáquico y de la composición del microbioma intestinal, lo que podría desempeñar un papel importante en la AR.

