IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO LONGITUDINAL

Patricia Ruiz Limón[1], José Manuel Lisbona-Montañez[2,3], Arkaitz Mucientes[2], Isabel Moreno Indias[1], Sara Manrique Arija[2], Laura Cano-García[2], Francisco J. Tinahones[1,3], Natalia Mena Vázquez[2], Antonio Fernández Nebro[2,3].

1. Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)- Plataforma BIONAND. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III. 2 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND. UGC Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. 3 Departamento de Medicina. Universidad de Málaga, España

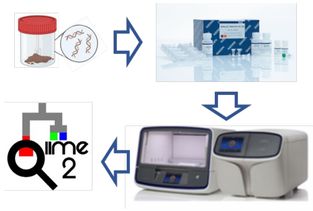
Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por sinovitis persistente, erosión ósea y discapacidad funcional. La llegada de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la AR. En los últimos años, ha surgido un creciente interés en el papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la AR, sin embargo, aún se desconocen los mecanismos precisos por los cuales el tratamiento con anti-TNFα podría modular la composición de la microbiota intestinal.

Objetivo: Analizar los cambios en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con AR tras el tratamiento con anti-TNFα.

Métodos

- Estudio observacional prospectivo de 70 pacientes con AR, antes y tras 6 meses de tratamiento con anti-TNFα.
- Recogida de muestras (heces y sangre) y variables clínico-analíticas a basal y 6 meses tras tratamiento con anti-TNFα.
- Niveles plasmáticos de interleuquinas fueron medidas mediante kits de ELISA específicos.
- La microbiota intestinal se evaluó mediante la secuenciación del gen 16S ARN ribosómico y se analizó mediante Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2 (QIIME2).



Resultados

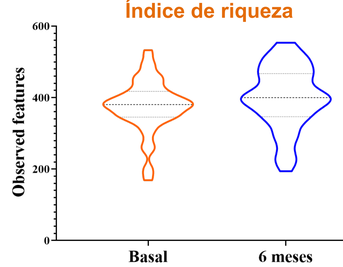
1. Características clínicas de los pacientes con AR basales y tras 6 meses de tratamiento con anti-TNFα

Variable	Basal n = 70	6 meses n = 68	p-valor
Características epidemiológicas			
Sexo, mujer, n (%)	57 (81,4)	55 (80,9)	1,000
Edad años, media (DE)	56,2 (12,3)	56,7 (12,0)	0,957
Raza caucásica, n (%)	70 (100)	68 (100)	1,000
Características clínicas			
Dislipemia, n (%)	16 (22,9)	15 (22,1)	1,000
Hipertensión arterial, n (%)	20 (28,6)	17 (25,0)	1,000
Tabaco			1,000
No fumador, n (%)	31 (44,3)	30 (44,1)	
Ex-fumador, n (%)	21 (30,0)	20 (29,4)	
Fumador, n (%)	18 (25,7)	18 (26,5)	
Obesidad, n (%)	20 (28,6)	19 (27,9)	
Diabetes mellitus, n (%)	8 (11,4)	8 (11,8)	1,000
Duración enfermedad, mediana (RIC), meses	126,4 (34,6 – 184,8)		
Retraso diagnóstico, mediana (RIC) meses	10,5 (3,9-11,52)		
Erosiones, n (%)	35 (50,0)	33 (48,5)	1,000
FR positivo (>10 U/ml,), n (%)	60 (85,7)	59 (86,8)	1,000
ACPA positivo (>20 U/ml), n (%)	56 (80,0)	55 (80,9)	1,000
ACPA elevado>340 U/ml, n (%)	21 (30,0)	21 (30,9)	1,000
DAS28-PCR, media (DE)	4,9 (1,15)	2,7 (1,1)	**<0,001**
HAQ, media (DE)	1,4 (0,7)	0,9 (0,6)	**<0,001**
Proteína C reactiva mg/L, media (DE)	14,7 (10,7)	10,9 (26,3)	**<0,001**
IL6, pg/mL, mediana (RIC)	5,4 (2,2-13,3)	2,2 (1,0-6,4)	**<0,001**
IL-1β, pg/mL, mediana (RIC)	8,2 (2,9-13,2)	3,1 (0,8-9,1)	**<0,001**
Velocidad de sedimentación globular mm/h, media (DE)	27,2 (18,0)	24,4 (19,2)	0,098
Tratamientos			
FAME sintéticos, n (%)	70 (100,0)	60 (88,2)	0,331
Metotrexato, n (%)	45 (64,3)	39 (57,4)	0,167
Hidroxicloroquina, n (%)	11 (15,7)	5 (7,4)	0,058
Leflunomida, n (%)	11 (15,7)	7 (10,3)	0,083
Sulfasalazina, n (%)	19 (27,1)	9 (13,2)	**0,006**
Glucocorticoides, mediana (RIC)	5,0 (0,0-7,5)		
Glucocorticoides, n (%)	52 (74,3)		

2. Características de la microbiota intestinal en pacientes con artritis reumatoide tras 6 meses de tratamiento con anti-TNFα

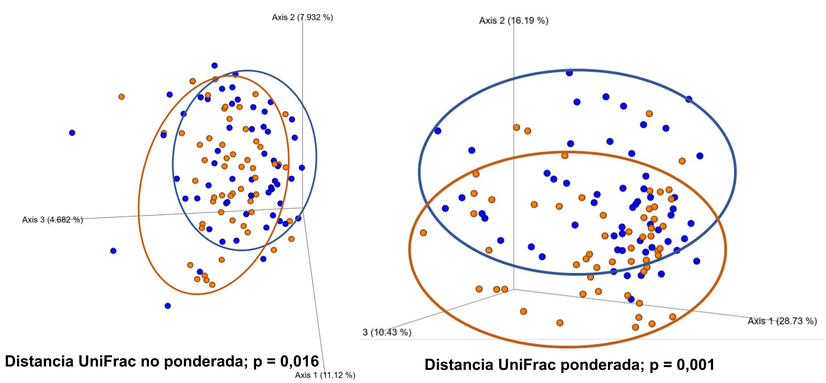
α-diversidad

Índice de riqueza



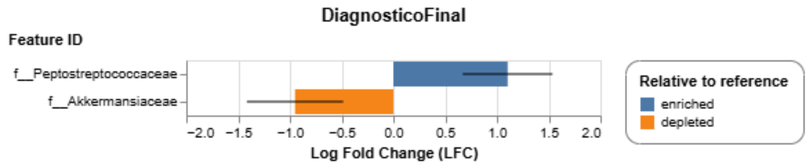
El análisis de alfa diversidad reveló una tendencia al incremento de la riqueza de la comunidad microbiana (Observed features, p=0,080) tras los 6 meses de tratamiento con anti-TNFα.

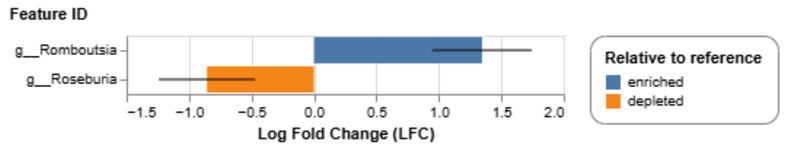
β-diversidad



La población microbiana se diferenció cualitativamente (Distancia UniFrac no ponderada, p=0,016) y cuantitativamente (Distancia UniFrac ponderada, p=0,001) tras los 6 meses de tratamiento con anti-TNFα . Puntos naranjas: basal, puntos azules: tras 6 meses.

3. Diferencias en la abundancia de la microbiota intestinal respecto a los 6 meses de tratamiento





Conclusiones

- **Tras 6 meses de tratamiento con un primer fármaco anti-TNFα, los pacientes con AR mostraron una reducción significativa en la actividad de la enfermedad, acompañada de mejoras en los marcadores inflamatorios, como PCR, IL-6 e IL-1β, así como en la función física.**
- **En cuanto a la microbiota intestinal, el tratamiento indujo un aumento de la diversidad microbiana y un incremento en la abundancia del género beneficioso *Romboutsia*.**

N.º 362