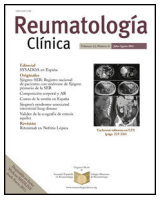
Reumatol Clin. 21 (2025) 501938

Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

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

Noemí Franco-Domingo [a,*], Patricia Saiz-López [b] y Loreto Carmona-Ortells [c]

[a] *Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España*
[b] *Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España*
[c] *Instituto de Salud Musculoesquelética (INMUSC), Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 1 de marzo de 2025
Aceptado el 20 de junio de 2025
On-line el 19 de julio de 2025

Palabras clave:
Enfermedades del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Esclerosis sistémica
Microbiota
Disbiosis
Resultado del tratamiento
Medicina de precisión
Recurrencia
Valor predictivo de las pruebas
Terapia farmacológica
Terapéutica

R E S U M E N

Objetivo: Recopilar y analizar los estudios en que se evalúa la interacción entre la microbiota humana (MH) y los tratamientos inmunosupresores (IS) de las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas (ERAS), y su repercusión en la enfermedad.
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 espondiloartritis 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 retrospectivos, y casos y controles.
Resultados: De 2570 trabajos identificados, se incluyeron 20 (15 de artritis reumatoide, 3 de lupus eritematoso sistémico, uno de síndrome de Sjögren primario y uno 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. Se identificó una tendencia a la disminución de diversidad y cambios en la composición en la microbiota y una restitución parcial en los pacientes respondedores a tratamiento IS. La heterogeneidad observada en el diseño y las medidas de resultado de los estudios impidió realizar un metaanálisis; no obstante, los resultados apuntan a una posible relación entre las alteraciones de la MH y la respuesta a los tratamientos IS en las ERAS.
Conclusiones: Los estudios disponibles sugieren una posible asociación entre la MH y la respuesta a terapias IS en ERAS. Sin embargo, la calidad global moderada de la evidencia y la alta heterogeneidad metodológica limitan la solidez de conclusiones combinadas. Es necesario la estandarización de los estudios sobre la MH para poder combinar resultados y establecer conclusiones con mayor confianza.

© 2025 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Does human microbiota interact with immunosuppressive treatment of systemic autoimmune rheumatological diseases? A systematic review

Keywords:
Connective tissue diseases
Rheumatoid arthritis
Systemic lupus erythematosus
Sjögren's Syndrome
Systemic scleroderma

A B S T R A C T

Objective: To collect and analyse studies evaluating the interaction between the human microbiota (HM) and immunosuppressive (IS) treatments for systemic autoimmune rheumatological diseases (ARDs), and their impact on the disease.
Methods: A systematic review was performed based on an electronic search strategy in Medline, Embase, and Cochrane Library (inception-02/2024). We included papers studying the interaction of HM and IS treatments in adult patients with ARDs in which parameters of diversity and taxonomic composition

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: noemifrancodomingo@gmail.com (N. Franco-Domingo).

https://doi.org/10.1016/j.reuma.2025.501938
1699-258X/© 2025 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Microbiota
Dysbiosis
Treatment outcome
Precision medicine
Recurrence
Predictive value of tests
Drug therapy
Therapeutics

were measured. We excluded spondyloarthritis for which more extensive knowledge is available. Studies of any language were allowed, prioritising clinical trials but also including observational longitudinal prospective and retrospective, and case-control studies.
Results: Of 2570 papers identified, 20 were included (15 from rheumatoid arthritis, 3 from systemic lupus erythematosus, 1 from primary Sjögren's syndrome and 1 from systemic sclerosis), overall, with a moderate risk of bias. The paucity of studies and niche specificity limited the study to the gut microbiota. A trend towards decreased diversity and compositional changes in gut microbiota and partial restitution in patients responding to IS treatment was identified. The heterogeneity observed in the design and outcome measures of the studies precluded a metaanalysis; however, the results point to a possible relationship between HM alterations and response to IS treatments in ARDs.
Conclusions: Available studies suggest a potential association between the HM and the response to IS therapies in ARDs. However, the overall moderate quality of evidence and substantial methodological heterogeneity limit the strength of combined conclusions. Standardization of microbiota-related studies is needed to enable data integration and support more robust inferences.
© 2025 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España,
S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes son enfermedades crónicas y sistémicas complejas con una prevalencia variable según el tipo de enfermedad concreta y una mayor incidencia en mujeres[1]. Su mecanismo patogénico no se conoce con exactitud, pero se considera que son el resultado de un desequilibrio en los mecanismos reguladores del sistema inmune, con la participación de factores genéticos y ambientales como el estilo de vida, nutrición, medicamentos e infecciones[1].

El cuerpo humano es un ecosistema simbiótico habitado por billones de microorganismos que conviven en nichos o microhábitats formando la microbiota humana (MH). Esta microbiota varía en composición y abundancia, entre individuos y dentro del mismo individuo, y juega un papel crucial en diversas funciones biológicas[2].

A nivel intestinal, la homeostasis se mantiene a través de una relación mutualista entre la microbiota intestinal (MI) y el sistema inmunológico del huésped[3]. Cuando esta relación se altera puede acontecer disbiosis intestinal, caracterizada por una reducción de diversidad microbiana y un crecimiento excesivo de microorganismos patógenos oportunistas. El desequilibrio en la homeostasis intestinal puede desencadenar una respuesta inmunitaria contra el huésped mediante la pérdida de tolerancia inmunológica, lo cual se ha asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes[4].

La MI interviene en el procesamiento de sustancias exógenas a nivel digestivo, como los fármacos, pudiendo existir una interacción en la que el fármaco altera la composición y función de la MI, y la MI a su vez modifica directa o indirectamente la estructura química del fármaco y por tanto su farmacocinética y farmacodinamia[5].

La farmacomicrobiómica es el campo que estudia cómo las variaciones en la MI afectan la acción de los medicamentos. Los estudios han demostrado que la MI y sus productos enzimáticos pueden influir en la biodisponibilidad, eficacia y toxicidad de los fármacos a través de mecanismos directos e indirectos[6]. Esta disciplina podría ser clave para la medicina de precisión, especialmente en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas (ERAS), al predecir la respuesta terapéutica y optimizar el tratamiento mediante la modulación de la microbiota[7].

La evolución crónica de las ERAS precisa de terapia inmunosupresora (IS) durante largos periodos de tiempo, generalmente de administración oral con absorción gastrointestinal y posterior eliminación renal o hepática. La interacción entre la terapia IS y la MI durante la absorción del fármaco podría ofrecer nuevas posibilidades para alcanzar un manejo más eficiente y seguro de los pacientes, minimizando los efectos secundarios y mejorando la respuesta clínica[7].

Los estudios que han analizado de manera específica la interacción de los distintos nichos de la MH de las ERAS con sus tratamientos IS son escasos. Los estudios disponibles muestran cambios en la composición de la MI por interacción con la terapia IS, persistiendo una falta de conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que median esta interacción[8].

Esta revisión sistemática analiza la evidencia actual con el objetivo de identificar hallazgos consistentes y reproducibles que orienten futuras investigaciones y estrategias terapéuticas.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática utilizando las guías de la Colaboración Cochrane[9]. El protocolo del estudio no fue registrado previamente en PROSPERO dado que el proceso de selección de estudios se había iniciado previamente, sin embargo, nuestros hallazgos se informan de acuerdo con la declaración PRISMA *(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*[10] y está disponible para quien lo solicite para garantizar la transparencia del proceso.

Estrategia de búsqueda y proceso de selección

En base a la estructura PICOt *(Population Intervention Comparator Outcome Time or Type of study)* se generó una estrategia de búsqueda con términos MeSH y términos libres, detallados en el material adicional. Entre los términos MeSH se incluyeron *subheadings* relacionados con: terapia farmacológica «*drug therapy*», efectos de los medicamentos «*drug effects*», terapia «*therapy*», uso terapéutico «*therapeutic use*» y fisiopatología «*physiopathology*».

Una de las investigadoras del estudio (NF) propuso una estrategia que fue supervisada por otra investigadora (LC). En base a esta se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline (vía PubMed), Embase y Cochrane Library sin fecha límite de inicio y hasta el 18 de febrero de 2024 (material adicional). La única restricción que se aplicó fue limitar la búsqueda a estudios en humanos. Los artículos escritos en un idioma diferente del inglés fueron incluidos y traducidos.

Los criterios de inclusión fueron: estudios que analizaran la composición de la MH en muestras biológicas (1) de pacientes con ERAS, con la excepción de las espondiloartritis por existir información que ya ha sido extensamente revisada[11], (2) y la compararan en base al tratamiento IS empleado o a la respuesta al mismo (3). No se establecieron límites respecto al estadio de la enfermedad, ubicación geográfica o fecha de publicación de los estudios. Se revisaron los títulos y resúmenes de los trabajos identificados. En el caso de las comunicaciones orales se realizó una búsqueda de ampliación pos-

Tabla 1
Factores pronóstico de la microbiota estudiados en respuesta al tratamiento inmunosupresor; definición y medidas utilizadas en los estudios identificados

Variable	Definición	Medidas
Alfa-diversidad	Variedad de especies presentes en un solo entorno o muestra en términos de riqueza y estructura/uniformidad	Índice de Shannon Índice de Simpson Índice de Chao Índice de Fisher Uniformidad de Pielou Diversidad filogenética de Faith
Beta-diversidad	Variabilidad en la composición de especies entre diferentes muestras; se utiliza para entender cómo se diferencian las comunidades microbianas de un entorno a otro	Distancia o Diferencia de Bray-Curtis Distancia de UniFrac Unidades taxonómicas operativas (OTU) Agrupamiento jerárquico PCoA (Análisis de componentes principales)
Abundancia	Cantidad de un microorganismo específico en relación con el total de microorganismos en una muestra	Número total de individuos Proporción de un microorganismo específico en comparación con otros
Composición taxonómica	Diversidad e identidad de los microorganismos presentes en una muestra	Unidades taxonómicas operativas (OTU)

terior a su publicación, conservando la más reciente. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: revisiones, guías o editoriales; estudios en animales, *in vitro* o *ex vivo*; estudios sobre ERAS en edad infanto-juvenil; estudios que solo incluyeran pacientes con espondiloartritis.

Los resultados obtenidos se transfirieron a la herramienta informática Rayyan®, y tras eliminar los estudios duplicados, dos investigadoras (PS, NF) de forma independiente realizaron el cribado por títulos y resúmenes eliminando aquellos trabajos que no cumplían los criterios de inclusión y que presentaban algún criterio de exclusión. Para los trabajos que suscitaron dudas se recurrió a extraer el texto completo para valorar de forma más exhaustiva su inclusión. Los estudios en los que existía discordancia sobre su selección se revisaron conjuntamente y con ayuda de una tercera investigadora (LC).

Posteriormente, se recopilaron los textos completos de todos los estudios seleccionados y fueron evaluados manualmente por una de las investigadoras (NF) para confirmar su inclusión o exclusión final, confirmando las dudas con las otras investigadoras. En esta fase sí se anotaron los motivos de exclusión.

Recopilación y síntesis de datos

La extracción de datos fue realizada por una revisora (NF) apoyándose en la herramienta ELICIT®, asistente de investigación impulsado por inteligencia artificial.

Los datos recopilados, en tablas de Excel®, incluyeron 1) información de la publicación: título, primer autor, año de publicación, formato, idioma, citación y doi *(digital object identifier)*; 2) características generales del estudio: objetivo y diseño, tipo de enfermedad autoinmune estudiada, criterios clasificatorios y tratamiento IS administrado al paciente, tipo de muestra biológica recogida para estudio, criterios de selección de pacientes, duración del estudio, tamaño muestral, número de pacientes, edad media, género y datos demográficos; 3) métodos y resultados de los estudios: técnicas de análisis y estudio de muestras y resultados, asociación de medidas resultado a las variables de estudio de la microbiota (riqueza, estructura y composición) de un nicho en diferentes tiempos y en diferentes individuos en relación con el tratamiento IS; medidas de asociación empleadas y su p-valor correspondiente, así como otros hallazgos relevantes de los estudios documentados en formato de texto libre. Los factores pronóstico relacionados con la microbiota se categorizaron en parámetros de alfa-diversidad, beta-diversidad, abundancia y composición taxonómica[12] (tabla 1).

En relación con las características y resultados del estudio para las cuales no se disponía de información, tras verificación en el material adicional, se dejaron en blanco, excepto la ubicación geográfica que se asumió la del centro de trabajo del primer autor.

Posteriormente, se realizó un análisis y evaluación cualitativa de la heterogeneidad de los estudios en función del diseño, metodología y análisis, enfermedad y subgrupos, medidas y resultados, y calidad de los estudios.

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada por un revisora (NF), con resolución de dudas por otra (LC) mediante la escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS). Para mantener la uniformidad en la valoración de los riesgos de sesgos de los estudios, se aplicó la NOS a todos ellos, incluido un ensayo clínico aleatorizado (ECA) controlado.

Debido al número limitado de estudios comparables por enfermedad, diseño metodológico y medidas resultado no se evaluó el sesgo de publicación.

Resultados

El diagrama de flujo de la selección de estudios se muestra en la figura 1. La estrategia de búsqueda aplicada a las bases de datos Medline, Embase y Cochrane produjo 322, 2238 y 10 estudios, respectivamente; un total de 2570. Mediante un cribado inicial, se descartaron 202 estudios duplicados y se eliminaron por título y resumen otros 2328 estudios. Se examinaron en detalle los estudios restantes y se excluyeron 20 estudios (fig. 1).

Las características de los estudios incluidos se muestran en la tabla 2. De los 20 estudios finalmente seleccionados, 15 se encontraban en formato artículo y 5 como comunicación oral. La enfermedad reumatológica más estudiada fue la artritis reumatoide (AR), con 15 estudios, seguida del lupus eritematoso sistémico (LES), con 3 estudios; e identificamos también un estudio en esclerosis sistémica (ES) y otro en síndrome de Sjögren primario (SSp). El número total de participantes incluidos por enfermedad fueron 998 AR, 117 LES, 133 SSp y 23 ES. Los pacientes reclutados en cada estudio variaron desde 22 pacientes en un ECA controlado de AR hasta 165 pacientes en un estudio observacional prospectivo de la misma enfermedad. La edad media de los pacientes oscilaba entre 33 y 70 años, concentrándose en los estudios de LES la edad media más baja. En todos los estudios prevaleció el sexo femenino, 100% en LES y mayor del 50% en el resto de las enfermedades. El 40% de los estudios se desarrollaron en Asia, el 35% en América y el 25% restante en Europa.

Once de los trabajos se desarrollaron mediante un diseño observacional prospectivo, permitiendo comparar la microbiota de un mismo paciente en diferentes condiciones terapéuticas, uno retrospectivo y 7 transversales, en que comparaban la microbiota entre subgrupos de pacientes. Los 7 estudios observacionales restantes

Tabla 2
Tabla de evidencia. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Tipo ERAS	Duración ERAS (años)	Tipo estudio	Duración (semanas)	N	Edad[b]	Mujer (%)[c]	Tratamiento IS	Medida resultado
Ubeda, 2016[a]	EE.UU.	AR	< 1	Prospectivo	12-192	33			MTX	
Isaac, 2019[a]	EE.UU.	AR	< 1	Prospectivo	16	27			MTX	
Ormseth, 2020	EE.UU.	AR		Prospectivo	24	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
Artacho, 2021	EE.UU.	AR	< 1	Prospectivo	16	26	42 44	73 76	MTX	DAS28
Gupta, 2021	EE.UU.	AR		Retrospectivo	24-48	32	65	66	CS, FAMEc, FAMEb	CDAI, MMCI Vías metabólicas
Zaragoza-García, 2023	México	AR	< 1	Transversal	0	23	45	100	CS, MTX, CQ	DAS28, HAQ-DI Niveles séricos TNF-α, IL-10, IL-17A e IFABP2
Zhang, 2015	China	AR		Prospectivo	≥ 4	115			MTX y/o MTC	NAT, NAD, DAS28, RFA, FR, ACCP
Mei, 2021	China	AR		ECA controlado	24	22	48	86	MTX, MTC, LEF	DAS28-PCR
Koh, 2023	Corea del Sur	AR	> 1	Prospectivo	24	94	57	93	CS, FAMEc (MTX, LEF, SSZ, HCQ), FAMEb	DAS28, ACCP
Qiao, 2023	China	AR		Transversal	0	145	55 54 52 67	71	MTX, AINE	Enterotipos 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)
Gremese, 2019[a]	Italia	AR		Transversal	0	44	55	80	FAMEc, FAMEb	DAS28
Dos-Santos, 2021[a]	España	AR		Prospectivo	8	47	55 43	85	CS, FAMEc, FAMEb, FAMEtd	Enfermedad periodontal, DAS28, ACCP, FR, RFA
Marazzato, 2022	Italia	AR	< 1	Prospectivo	12	25	61	55	MTX, CS	Circulación Th17/Treg y citocinas Concentración AGCC
Morales-Águila, 2022[a]	España	AR		Transversal	0	110	56	80	FAMEb, FAMEtd (± FAMEc)	DAS28, variables gravedad (erosiones, nivel ACCP, HAQ)
Danckert, 2024	Reino Unido	AR	< 1	Prospectivo	12	95	54	73	MTX, HCQ, SSZ	DAS28, CDAI, MMCI
De Araújo Navas, 2012	Brasil	LES		Transversal	0	40	33	100	CS, CQ, AZA, MMF, MTX, CyA, Dapsona, CFM	SLEDAI, recuento linfocitos y leucocitos, nivel creatinina sérica I DMFT, flujo salival estimulado
Li, 2019	China	LES		Transversal	0	40	37 46	100	CS, HCQ, CFM, FAMEb	SLEDAI, niveles de complemento C3, RFA y anti-dsDNA
Guo, 2020	China	LES		Prospectivo	≥ 8	37	34 41 34 25	100	CS	SLEDAI, citocinas inmunes séricas (IL-1ß, IL-6, IL-10, IL-35, TWEAK, IL-2R, IL-17, TNF-α, IL-8, IL-21, IFN-γ e IL-22)
Tan, 2023	Singapur	ES		Transversal	0	23	54	100	MMF, CFM, AZA, MTX	
Wang, 2022	China	SSp		Prospectivo	12-48	133	49 48	89 88	HCQ	ESSDAI, RFA, xerostomía, xeroftalmia, indicadores patológicos de laboratorio

ACCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; ADA: adalimumab; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Anti-MVC: anticuerpo anti-citrulina vimentina mutante; AR: artritis reumatoide; AZA: azatioprina; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; CFM: ciclofosfamida; CQ: cloroquina; CS: corticoides; CyA: ciclosporina; DAS28: *Disease Activity Score*; DMFT: *Decayed, Missing, Filled Teeth*; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ERAS: enfermedad autoinmune sistémica; ES: esclerosis sistémica; ESSDAI: *EULAR Sjögren's syndrome (SS) disease activity index*; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FAMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; FAMEtd: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad terapia dirigida; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; HCQ: hidroxicloroquina; IFABP2: *intestinal fatty-acid binding protein* 2; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; LEF: leflunomida; LES: lupus eritematoso sistémico; MMCI: mejoría mínima clínicamente importante; MMF: micofenolato de mofetilo; MTC: medicina tradicional china; MTX: metotrexato; N: número de pacientes reclutados; IS: inmunosupresor; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número articulaciones tumefactas; RFA: reactantes de fase aguda, incluye PCR, proteína C reactiva y VSG, velocidad de sedimentación globular; rRNA: *ribosomal RNA*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; sRNA: *small RNA*; SSp: síndrome de Sjögren primario; SSZ: sulfasalazina; TCZ: tocilizumab; tDR: *tRNA Derived Fragment*; tRNA: *transfer RNA*; TWEAK: *Tumour necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis.*

En negrita: Estudio prospectivo o ECA con muestras fecales (excluye comunicaciones orales).

[a] Comunicación oral.

[b] Edad media del grupo total de pacientes o, de no estar disponible, de los grupos de intervención. Redondeada.

[c] % mujeres del grupo total de pacientes o, de no estar disponible, de los grupos de intervención.

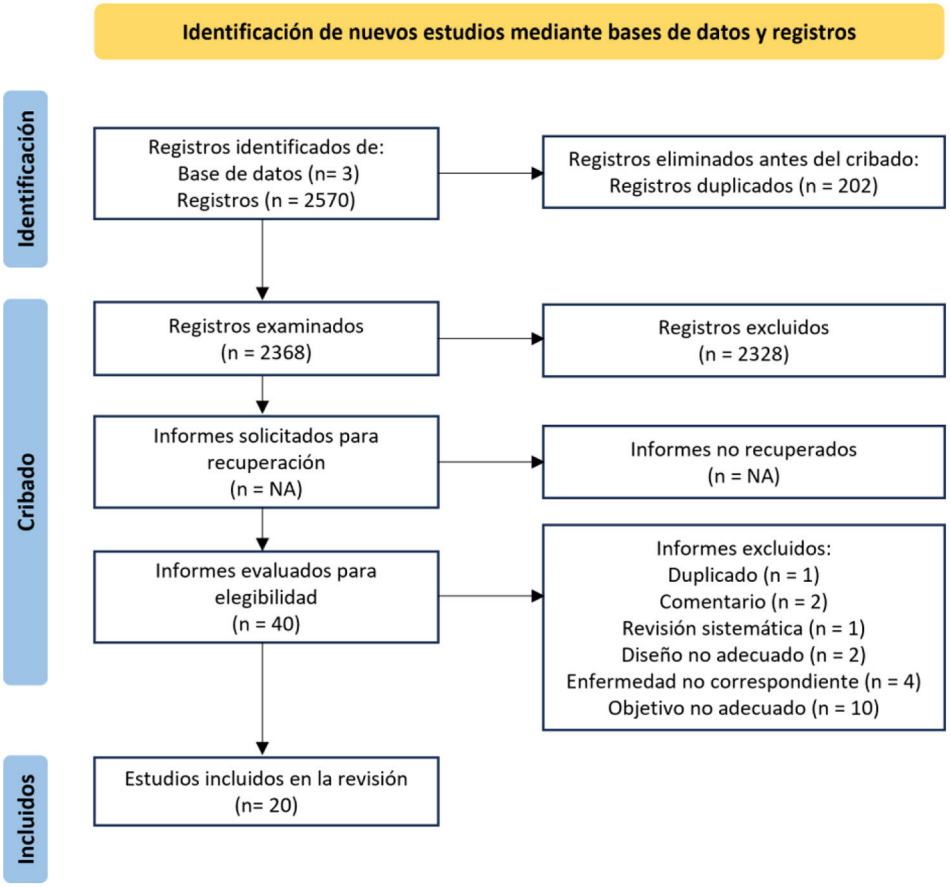


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios revisados.

eran transversales, comparando las características de la microbiota entre subgrupos de pacientes. La mayoría de trabajos reunieron una cohorte de controles sanos (65%) o una cohorte de validación (15%), emparejados por edad y sexo con los casos. La evaluación de los riesgos de sesgo de los estudios a través de la NOS varió de 4 a 8 puntos, indicando niveles de riesgo de sesgo alto en algunos casos y moderado y bajo en su mayoría (material adicional).

La terapia IS analizada en relación con la microbiota fue muy variada, incluyendo fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc), biológicos (FAMEb) y terapias dirigidas (FAMEtd), así como corticoesteroides (CS), ciclofosfamida (CFM), micofenolato de mofetilo (MMF), ciclosporina A (CyA) y dapsona. El grupo de tratamiento IS más frecuentemente estudiado fueron los FAMEc (85%), prevaleciendo el metotrexato (MTX), 55%. Adicionalmente, 2 trabajos de AR de origen chino estudiaron la acción de componentes específicos disponibles en la práctica de la medicina tradicional china (MTC), los glucósidos del *Tripterygium wilfordii* (vid del dios del trueno)[13] y la fórmula *Huayu-Qiangshen-Tongbi*[14].

El 85% de los estudios analizaron muestras biológicas de heces (17), de los cuales 3 estudios también analizaron muestras de otras localizaciones (saliva y placa dental, saliva, y enjuague bucal y exudado vaginal); y el 15% restante (3) analizaron exclusivamente muestras no fecales de exudado bucal, enjuague bucal y de plasma[15] (tabla 3).

El procesamiento de las muestras fue realizado mediante secuenciación de material genético en 17 trabajos, de la región variable V3 y/o V4 de 16S rRNA en 10 estudios, metagenómica masiva en 8 estudios, y un estudio de sRNA[15]. Un estudio realizó cultivo en placa[16] para el aislamiento e identificación posterior de microorganismos; y los estudios restantes no aportaron información al respecto. El subsiguiente procesamiento, extracción y secuenciación de DNA y análisis bioinformático se llevó a cabo con equipos comercializados.

En la tabla 4 se recogen todas las variables analizadas en los estudios y que son relevantes para esta revisión. A continuación, revisamos los resultados por enfermedad.

Artritis reumatoide

De los 15 estudios incluidos, 13 tomaron muestras fecales; en 2 de ellos se incorporaron además muestras de saliva y placa dental. Los 2 estudios restantes emplearon muestras de plasma y exudado oral. La escasa representación de muestras procedentes de la cavidad oral y otros tipos de muestras limita su análisis comparativo. En consecuencia, el análisis posterior se centrará en las muestras fecales de los 13 estudios.

La mayoría de estos trabajos reclutaron pacientes con AR de reciente inicio y/o *naïve* a FAME[17–21]. Ocho estudios eran observacionales, prospectivos (7) y retrospectivo (1), un ECA, aportando datos más robustos; los 3 estudios restantes eran transversales. Todos los estudios analizan la interacción de la MI con FAMEc, y específicamente el MTX en 6 de estos trabajos.

Siete, de los 13 estudios, analizaron de forma directa exclusivamente la interacción de la terapia IS con la MI, 2 estudios midieron los cambios en la MI en función de la variación de la actividad clínica de los pacientes en tratamiento pudiendo inferirse la relación de la MI con la terapia IS, y 4 estudios emplearon medidas resultado directas e indirectas.

La medida de asociación más empleada para medir alfa-diversidad fue el índice de Shannon, seguida del índice de Simpson y el índice de Chao. De los 9 estudios con datos disponibles de

Tabla 3
Métodos de análisis y procesamiento de las muestras

Autor, año	Tipo de muestra	Método de estudio	Extracción	Secuenciación	Pipeline computacional	Base de datos taxonómica	Método de análisis taxonómico
Ubeda, 2016	Heces	16S rRNA V4	MoBio	Illumina MiSeq®	QIIME®		Prueba de Wilcoxon no paramétrica de dos colas
Isaac, 2019	Heces	16S rRNA Metagenómica					
Ormseth, 2020	Plasma	sRNA	Total RNA Purification Kits® (Norgen)	Illumina HiSeq®	TIGER®	SILVA®	Prueba de Wilcoxon Prueba de chi-cuadrado de Pearson
Artacho, 2021	Heces	16S rRNA V4 Metagenómica	MoBio Powersoil®	Illumina MiSeq® NextSeq	VSEARCH®	SILVA®	Kaiju v1.7.0®
Gupta, 2021	Heces	Metagenómica	Qiagen® Power Fecal Kit	Illumina HiSeq® KneadData®	HUMAnN2®	MetaPhlAn2 v2.7.8®	MRLM
Zaragoza-García, 2023	Heces	Metagenómica	QIAamp® DNA stool Minikit				
Zhang, 2015	Heces, saliva, placa dental	Metagenómica		Illumina®		IMG v400®	Prueba de Wilcoxon
Mei, 2021	Heces	Metagenómica	NucleoSpin® Soil kit	Illumina HiSeq®	HUMAnN2®	MetaPhlAn2 v2.0® IMG®	Prueba de Wilcoxon
Koh, 2023	Heces	16S rRNA V3-V4	QIAamp® PowerFecal Pro DNA Kit	Illumina MiSeq®	QIIME2® Calypso®	SILVA®	LEfSe
Qiao, 2023	Heces	16S rRNA V3-V4			PICRUSt2®	Ribosomal Database Project® (RDP)	LEfSe STAMP®
Gremese, 2019	Heces	16S rRNA V3-V4		Illumina MiSeq®	QIIME (v1.9.1)® VSEARCH (v1.1)®		LEfSe
Dos-Santos, 2021	Exudado bucal						
Marazzato, 2022	Heces	16S rRNA V3-V4	QIAGEN® kit	Illumina MiSeq®		Greengenes rDNA v13_10®	Prueba U de Mann-Whitney Prueba de Wilcoxon
Morales-Águila, 2022	Heces			Ion Torrent S5®	QIIME2®		
Danckert, 2024	Heces, saliva	Metagenómica		Illumina NovaSeq®	HUMAnN3®	Kraken2® / Bracken®	
De Araújo Navas, 2012	Enjuague bucal	Cultivo en placa	Siembra de muestras, incubación y recuento de colonias API 20 C AUX®, API 20 E®M API Staph®				
Li, 2019	Heces	16S rRNA V3-V4	LONGSEE STOOL DNA KIT®	Illumina MiSeq®	QIIME v1.9.1® PICRUSt®	Greengenes®	LEfSe
Guo, 2020	Heces	16S rRNA V4	DNA extraction kit (#DP328®)	Illumina TruSeq® Hiseq®	QIIME2 v2018.2® PICRUSt®		LEfSe
Tan, 2023	Heces	Metagenómica	QIAamp® Fast Stool Mini Kit	Illumina TruSeq® HiSeq®			Kaiju v. 1.7.3 «nr_2019-11-22» ® LefSe
Wang, 2022	Heces, enjuague bucal, exudado vaginal	16S rRNA V3-V4	Qiagen® Gel Extraction Kit	Illumina TruSeq® HiSeq®	QIIME 2®	SILVA®	

16S rRNA: *ribosomal ribonucleic acid*; EM: espectrometría de masas; IMG: *integrated microbial genomes*; LEfSe*: linear discriminant analysis effect size*; sRNA: *small RNA*.
En negrita: Estudio prospectivo o ECA con muestras fecales (excluye comunicaciones orales).

Tabla 4
Parámetros analizados en los estudios

Autor, año	Alfa-Diversidad	Beta-Diversidad	Medición terapia IS	Mediciones	Otros
Ubeda, 2016	Abundancia	D UniFrac no ponderado	MTX	2 o más	
Isaac, 2019	Diversidad Abundancia relativa	D Bray-Curtis	MTX	2	Capacidad en AR reciente inicio para metabolizar MTX oral y predicción de respuesta Incubación ex vivo, E-RMN, CL-EM
Ormseth, 2020	Composición (sRNA en plasma)		(MTX, ADA + /-MTX, TCZ + /-MTX) + /- CS	2	
Artacho, 2021	OTUs observados I Shannon Abundancia relativa	D Bray-Curtis	MTX	4	Mecanismos MI influye en respuesta a MTX Niveles residuales de MTX Incubación ex vivo, E-RMN y CL-EM
Gupta, 2021	I Fisher Abundancia/Composición (FAMEc sí/no)	D Bray-Curtis	CS, FAMEc, FAMEb	2	Modelo de aprendizaje automático para predecir MMCI según MI de referencia, datos clínicos y demográficos H2O Python v3.26.0.3®, Scikit-learn Python v0.24.1®
Zaragoza-García, 2023	Abundancia		MTX, CS	1	Correlación actividad y MI: Abundancia relativa – Ratio: *Correlación de Spearman*
Zhang, 2015	Abundancia relativa		MTX, MTC, MTX ± MTC	2	Determinar si se produce disbiosis en MO Concordancia y divergencia MI y MO
Mei, 2021	I Shannon Abundancia relativa	D Bray-Curtis (LFM: basal-t1 Vs basal-t6)	MTX + MTC/LFM	4	
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	Método para medir capacidad de predicción de respuesta Análisis ROC (ABC)
Qiao, 2023	I Chao1 I Shannon I Simpson Abundancia relativa/Composición	D Bray-Curtis	MTX	1	Índice basado en enterotipos para predecir respuesta a MTX
Gremese, 2019	Diversidad Abundancia relativa		FAMEc, FAMEb	1	
*Dos-Santos, 2021**	Abundancia relativa		aTNF	1	Potenciales predictores de presencia de múltiples especies
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	
Danckert, 2024	I Chao1 I Shannon I Simpson Abundancia	D Bray-Curtis ajustado	FAMEc naïve/FAMEc en tratamiento	3	Modelo predictivo de MMCI Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales dispersos (ABC, sPLS-DA)
*De Araújo Navas, 2012**	Abundancia relativa		IS (CS, CQ, AZA, MMF, MTX, CyA, Dapsona, CFM)	1	
Li, 2019	Especies observadas I Shannon Abundancia relativa	D UniFrac no ponderado D UniFrac ponderado	CS, HCQ, CFM, FAMEb	1	Correlación disbiosis MI y vías metabólicas correspondientes Prueba de Kruskal-Wallis, KEGG (Heatmap)
Guo, 2020	OTUs observados I Shannon Diversidad filogenética de Faith Uniformidad de Pielou Abundancia relativa/Composición	D UniFrac no ponderado	CS	2	Desregulación de niveles de citocinas inmunes séricas: géneros asociados, géneros específicos correlacionados Modelo predictivo para evaluar eficacia de tratamiento en base a biomarcador Análisis ROC (ABC)
Tan, 2023	I Shannon-Weber Abundancia relativa/Composición	D Bray-Curtis	IS (MMF, CFM, AZA, MTX)	1	Perfil funcional (vías metabólicas) KEGG (Heatmap)
Wang, 2022	Alfa-diversidad (Tratamiento no/sí 1) Abundancia relativa	D Bray-Curtis	HCQ	3	Relación microbiota de diferentes zonas corporales

Verde: estadísticamente significativo; Rojo: no estadísticamente significativo; Negro: sin dato; Amarillo: muestra no fecal.
ABA: abatacept; ABC: área bajo la curva; ADA: adalimumab; ANOSIM: *Analysis of Similarities*; AR: artritis reumatoide; aTNF: *anti-Tumour Necrosis Factor*; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CL-EM: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; CQ: cloroquina; CS: corticoesteroides; CyA: ciclosporina A; E-RMN: espectroscopia con resonancia magnética nuclear; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; FAMEc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional; FAMEtd: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad terapia dirigida; HCQ: hidroxicloroquina; I: índice; IS: inmunosupresor; KEGG: *Kyoto Encyclopaedia of Genes and Genome*; LDA: *linear discriminant analysis*; LEfSe: *linear discriminant analysis effect size*; LFM: leflunomida; MI: microbiota intestinal; MMCI: mejoría mínima clínicamente importante; MMF: micofenolato de mofetilo; MO: microbiota oral; MRLM: modelos de regresión lineal múltiple; MTC: medicina tradicional china; MTX: metotrexato; OTU: *Operational Taxonomic Unit*; PCoA: *principal components analysis*; SSZ: sulfasalazina; TCZ: tocilizumab.
En negrita: estudio prospectivo o ECA con muestras fecales (excluye comunicaciones orales).

alfa-diversidad, el 89% presentaron datos estadísticamente significativos, 5 de forma directa y 3 indirectamente.

La mayoría de los trabajos utilizan la Distancia Bray-Curtis para medir beta-diversidad, algún estudio recurrió a la Distancia UniFrac y OTU *(operational taxonomic unit)*. De los 9 estudios con datos disponibles de beta-diversidad, el 78% presentaron datos estadísticamente significativos, 6 de forma directa y uno de forma indirecta.

Todos los estudios analizaron los cambios de abundancia con diferentes medidas, siendo los resultados estadísticamente significativos en los 9 estudios que lo definieron, 7 de forma directa y uno de forma indirecta. Varios estudios coinciden en la existencia de un perfil basal de MI que podría predecir la respuesta al tratamiento. En pacientes respondedores al tratamiento, *Prevotella*, *Bacteriodetes*, *Clostridiales* son las especies que muestran una tendencia a disminuir en varios de los estudios. Un estudio analiza la ratio *Firmicutes/Bacteriodetes* y otro estudio compara 2 poblaciones de pacientes con AR en función de predominio de *Prevotella* o *Bacteroides*.

En los estudios de de Marazzato et al.[17] y Úbeda et al.[18] los pacientes iniciaron tratamiento con MTX con o sin CS describiendo un descenso en la diversidad y composición de la MI a los 3 meses de iniciar el tratamiento IS[17] y pequeños cambios en la diversidad de la MI, concluyendo que las características de la MI predicen la respuesta clínica a MTX, incluido el sobrecrecimiento de *Coriobacteriaceae* no clasificada y *Coprococcus* emparentada[18].

Los resultados de Isaac et al.[19] también revelan menor diversidad, tanto alfa como beta, en los pacientes que responden al tratamiento con MTX.

En el trabajo de Danckert et al.[20] de 2024, tomando muestra de heces en tres tiempos, basal, tras 6 semanas y tras 12 semanas del inicio de FAMEc se encontraron cambios en la microbiota del paciente que presenta una mejoría clínica tras el inicio de FAMEc y una reducción de la abundancia relativa de microorganismos predominantes en la microbiota de pacientes con AR, *Prevotella* spp. a las 6 semanas y *Streptococcus* spp. a las 12 semanas. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con FAME restaura la MI hacia un estado eubiótico y que, por tanto, las características de biodiversidad de la MI podrían emplearse para predecir la probabilidad de respuesta a FAME.

Artacho et al.[21] evaluaron la respuesta clínica a MTX a las 16 semanas de tratamiento, demostrando diferencias significativas en la diversidad y composición de la MI basal entre pacientes respondedores y no respondedores. Sus hallazgos sugieren que la MI puede intervenir en el metabolismo del MTX, modulando su biodisponibilidad y eficacia terapéutica. En base a estos resultados, los autores plantearon el desarrollo de un modelo basado en la predicción de falta de respuesta a MTX en función de los parámetros de diversidad de la MI.

El trabajo publicado en 2023 por Koh et al.[22] clasifica a los pacientes en función de la actividad de su enfermedad en moderada y alta según el *Disease Activity Score 28* (DAS28), y el tratamiento que reciben, FAMEc o FAMEb, con reevaluación del DAS28 a los 6 meses. Se estudian las diferencias en la diversidad de la MI en función del tipo de tratamiento IS en monoterapia o combinado. No identifican diferencias en la diversidad de la MI en función del IS administrado, salvo con la sulfasalazina (SSZ) que reduce la riqueza y uniformidad de la MI de forma significativa. Al evaluar la composición taxonómica en función de la respuesta a FAMEc, en los pacientes respondedores aumenta *Fusicatenibacter*, *Subdoligranulum* y *Clostridia* género no cultivado 014; y disminuye *Faecalitalea*. Y la combinación de *Fusicatenibacter* y *Subdoligranulum* distingue respondedores de no respondedores a una segunda línea de tratamiento.

El trabajo retrospectivo de Gupta et al.[23] analiza la terapia con FAMEc, FAMEb y CS, en el que la diversidad de la MI se asocia a la actividad de la enfermedad y la composición microbiana al tratamiento con FAMEc.

El único ECA registrado, de Mei et al.[14], compara los efectos del tratamiento con MTX + MTC (fórmula *Huayu-Qiangshen-Tongbi*) frente a MTX + leflunomida (LFM) en la MI. Ambos tratamientos reducen diferentes índices clínicos de actividad (número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas y rigidez matutina) en 3 meses en el caso de la MTC y en 6 meses en el caso de la LFM. Sin embargo, la diversidad microbiana no difiere significativamente con el tiempo, salvo la diversidad beta, que aumenta en los pacientes tratados con LFM al comparar al mes y a los 6 meses de iniciar el tratamiento. Respecto a la abundancia relativa de especies, no se producen cambios importantes a lo largo del tiempo en pacientes tratados con LFM, mientras que en el grupo tratado con MTC sí. Aun así, *Prevotella* spp., microorganismo predominante en pacientes con AR, no presenta grandes diferencias entre ambos grupos.

Zhang et al.[13] comparan la abundancia relativa de varios nichos de la microbiota oral y MI. Se observa disbiosis de ambas microbiotas en pacientes con AR al compararlos con controles sanos, pero se recupera parcialmente al iniciar tratamiento IS. Además, entre ambas microbiotas existen cambios concordantes asociados a la AR, que sugiere un solapamiento en abundancia y función de las especies en diferentes localizaciones corporales. El tratamiento con MTC, concretamente glucósidos del componente *Tripterygium wilfordii*, reduce en mayor medida el número de MLGs (*metagenomic linked groups)* enriquecidas en el intestino, *H. filiformis* y *Bacteroides* spp., frente al tratamiento de MTX o MTX + MTC.

Lupus eritematoso sistémico

Respecto a los estudios realizados en pacientes con LES, 2 de ellos analizaron muestras fecales y uno enjuague bucal. Dos de los estudios disponían de un diseño transversal y el tercero prospectivo. Los estudios con MI determinaron la diversidad alfa y beta, así como la abundancia relativa, utilizando las mismas medidas para diversidad alfa (índice Shannon) y beta (Distancia UniFrac no ponderado y su respectiva medida de expresión PCoA)[24,25]. Los resultados de Guo et al.[24] muestran una mayor diversidad alfa en los pacientes sin tratamiento corticoideo, mientras que Li et al.[25] no encuentran relación entre el tratamiento IS y la diversidad microbiana, en parte justificado por el escaso número de pacientes reclutados sin tratamiento IS.

El trabajo de Guo et al.[24] destaca la variación en la proporción de *Bacteroidetes/Firmicutes* en función del tratamiento con/sin CS, restaurándose la población *Firmicutes* al administrarse CS. Estos resultados sugieren que el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* pudiera utilizarse como biomarcador diagnóstico y de respuesta a tratamiento. En el análisis de la composición taxonómica de Gou et al. se reconocen algunos taxones diferencialmente abundantes en cada uno de los grupos. En los pacientes con LES en tratamiento con CS, existe un aumento de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, y disminución de *Enterobacteriales;* y en el grupo de LES sin tratamiento con CS se produce un aumento de *Bacteroidetes* y *Bilophila*.

En el trabajo de De Araújo et al.[16], se procesan las muestras de enjuague bucal mediante cultivo en placa, pudiendo generar una infraestimación de la diversidad y abundancia de la microbiota, así como limitando su comparación con los otros estudios. Sus resultados no revelan diferencias significativas en función del tratamiento IS.

Esclerosis sistémica

El estudio observacional transversal de Tan et al.[26] en pacientes con ES no genera resultados significativos, pero se infiere una tendencia a la disminución de la diversidad alfa en los pacientes en

tratamiento IS alejándose del perfil del paciente sin tratamiento y acercándose al de control sano.

Síndrome de Sjögren primario

Wang et al.[27] reclutan pacientes con SSp y recogen muestras de heces, saliva y exudado vaginal. Se registra un aumento en la riqueza de la microbiota en los 3 nichos a los 3 y 6 meses de iniciar el tratamiento, pero solo a nivel intestinal se sostiene dicho aumento a los 6 y 12 meses. La composición general de la microbiota en las 3 localizaciones presenta un cambio significativo desde el inicio del tratamiento, que se mantiene en la MI y oral, pero siempre diferente a los controles sanos. Ciertos filos presentan cambios significativos en la abundancia relativa; destaca *Fusobacteria* en la que inicialmente aumenta para después disminuir.

Discusión

Este estudio analizó si existe interacción entre la MH y el tratamiento IS en las ERAS a través de una revisión sistemática. Mediante el análisis de 20 estudios se intuye una complicada interacción entre la MH y la terapia IS en ERAS, cuyo entendimiento y gestión podría optimizar la respuesta clínica y avanzar hacia una medicina más personalizada.

Los principales hallazgos fueron: 1) hay pocos estudios que se centren en evaluar la interacción entre la MH y las ERAS; 2) existe una gran heterogeneidad entre los estudios realizados en cuanto al diseño, el perfil de los pacientes reclutados y tratamiento recibido, la recogida y el procesamiento de muestras y datos; 3) la mayoría de los trabajos se han desarrollado en pacientes con AR, dada su mayor prevalencia respecto al resto de ERAS; 4) prácticamente todos los estudios analizaron tanto la diversidad alfa como la beta para obtener una visión global del funcionamiento de la MH en estas enfermedades, sin embargo, la variedad de métodos de medición aplicados complica su comparación; 5) son pocos los estudios que han analizado microhábitats diferentes al intestinal, por lo que esta revisión se limita a la comparativa de la MI; 6) se observa una tendencia a la disminución de la diversidad de la MI en los pacientes en tratamiento IS con buena respuesta clínica; 7) a pesar de que varios de los estudios de AR presentaron un diseño similar, la falta de congruencia entre las medidas utilizadas dificultó su comparación y limitó la combinación para realizar un metaanálisis.

Las limitaciones de este estudio son varias: 1) la revisión no fue registrada en PROSPERO, pero para asegurar la transparencia del proceso, el protocolo y los detalles metodológicos están disponibles a petición; 2) la extracción de datos fue realizada por un único revisor, asistido por herramientas de inteligencia artificial, lo que podría haber introducido errores u omisiones y debe considerarse en la interpretación de los resultados; 3) se incluyeron resúmenes de comunicaciones orales, que suelen ofrecer menor detalle metodológico y estar sujetos a una revisión menos rigurosa, pero se justificó su inclusión por la escasez de estudios disponibles y la relevancia de los datos recientes que podrían aportar; 4) se observó una marcada heterogeneidad metodológica entre los estudios, que abarcó desde la caracterización de las cohortes y los procedimientos de recolección y procesamiento de muestras, hasta los índices de diversidad utilizados y las estrategias de análisis taxonómico aplicadas; 5) aunque la mayoría de los estudios evaluaron la diversidad alfa y beta de la microbiota, la heterogeneidad en los enfoques metodológicos y el enfoque predominantemente centrado en la MI limitaron la posibilidad de realizar comparaciones directas entre estudios, así como con los resultados obtenidos en otros nichos microbiológicos; 6) la variabilidad clínico-terapéutica, a pesar del predominio de estudios de pacientes con AR en tratamiento con MTX, junto con el uso concomitante de varios, IS dificultó atribuir cambios en la MI a un fármaco específico; 7) el reducido tamaño muestral de los estudios individuales, la calidad global moderada y la considerable heterogeneidad entre ellos limita la solidez y generalización de conclusiones combinadas, así como el desarrollo de un metaanálisis.

Además, las enfermedades y tratamientos estudiados variaron (15 estudios en AR frente a solo unos pocos en otras enfermedades, y un rango diverso de terapias inmunosupresoras), y la mayoría de los estudios analizaron exclusivamente la MI (muestras fecales), mientras que muy pocos examinaron otros sitios corporales. Los autores encontraron una marcada heterogeneidad entre los estudios en múltiples dimensiones, desde la forma en que se perfilaban los pacientes y se recolectaban/procesaban las muestras, hasta los índices de diversidad y los métodos de análisis taxonómico utilizados.

La interacción entre la MI y la terapia IS ha sido abordada principalmente con un enfoque bacteriano, con escasa atención a nivel fúngico y viral; en consecuencia, los estudios incluidos no aportan hallazgos relevantes en este sentido. Asimismo, ninguno de los trabajos evaluó la relación entre las vías funcionales microbianas y la terapia IS, lo que limita la posibilidad de interpretar los resultados con plausibilidad biológica.

En conclusión, los estudios individuales aportan evidencia relevante de que los cambios en la MH podrían estar relacionados con la respuesta a los tratamientos IS en las ERAS, si bien, la calidad global moderada y la considerable heterogeneidad en el abordaje de los estudios a esta asociación limitan la solidez y generalización de conclusiones combinadas. Es necesario la estandarización de los estudios sobre la MH para poder combinar resultados y establecer conclusiones con mayor confianza.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en https://doi.org/10.1016/j.reuma.2025.501938.

Bibliografía

1. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad S, on behalf of EPISER 2016 working group. THU0684 Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain. Episer 2016 study. Ann Rheum Dis. 2018;77:535–6.
2. Bellando-Randone S, Russo E, Venerito V, Matucci-Cerinic M, Iannone F, Tangaro S, et al. Exploring the Oral Microbiome in Rheumatic Diseases State of Art and Future Prospective in Personalized Medicine with an AI Approach. J Pers Med. 2021;11:625, http://dx.doi.org/10.3390/jpm11070625. PMID: 34209167; PMCID: PMC8306274.
3. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2013;13:321–35, http://dx.doi.org/10.1038/nri3430. PMID: 23618829.
4. Alkhulaifi MM, Bin A, Alquwayzani MA, Alabdullatif NA, Menezes GA. Gut Microbial Profile Differences in Autoimmune Diseases. J Pure Appl Microbiol. 2023;17:1956–67, http://dx.doi.org/10.22207/JPAM.17.4.40.
5. Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12:31–40, http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2016.1121234. Epub 2015 Dec 10: PMID: 26569070; PMCID: PMC5683181.
6. Yan H, Su R, Xue H, Gao C, Li X, Wang C. Pharmacomicrobiology of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Gut Microbiome as Predictor of Therapeutic Response. Front Immunol. 2021;12:789334, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.789334. PMID:;1; 34975886; PMCID: PMC8719371.
7. Scher JU, Nayak RR, Ubeda C, Turnbaugh PJ, Abramson SB. Pharmacomicrobiomics in inflammatory arthritis: gut microbiome as modulator of therapeutic response. Nat Rev Rheumatol. 2020;16:282–92, http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0395-3. Epub 2020 Mar 10: PMID: 32157196; PMCID: PMC11221369.

8. Zulkafli NES, Phang SJ, Ahmad HF. Autoimmune diseases and gut symbionts: the unpopular liaison. Malays J Med Health Sci. 2019;15 Suppl 9:165–72.
9. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chisester: Wiley-Blackwell; 2011.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Syst Rev. 2021;10:89, http://dx.doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4. PMID: 33781348; PMCID: PMC8008539.
11. Lai Y, Tang W, Luo X, Zheng H, Zhang Y, Wang M, et al. Gut microbiome and metabolome to discover pathogenic bacteria and probiotics in ankylosing spondylitis. Front Immunol. 2024;15:1369116, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1369116. PMID: 38711505; PMCID: PMC11070502.
12. Moreno CE. Métodos para medir la biodiversidad, 1, 1 a ed. Zaragoza, España: Sociedad Entomológica Aragonesa; 2001. M&T – Manuales y Tesis SEA, ISBN 84-922495-2-8.
13. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat Med. 2015;21:895–905, http://dx.doi.org/10.1038/nm.3914. Epub 2015 Jul 27: PMID: 26214836.
14. Mei L, Yang Z, Zhang X, Liu Z, Wang M, Wu X, et al. Sustained Drug Treatment Alters the Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2021;12:704089, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.704089. PMID: 34721377; PMCID: PMC8551364.
15. Ormseth MJ, Wu Q, Zhao S, Allen RM, Solus J, Sheng Q, et al. Circulating microbial small RNAs are altered in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2020;79:1557–64, http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217589. Epub 2020 Sep 21: PMID: 32958509; PMCID: PMC7669585.
16. de Araújo Navas EA, Sato EI, Pereira DF, Back-Brito GN, Ishikawa JA, Jorge AO, et al. Oral microbial colonization in patients with systemic lupus erythematous: correlation with treatment and disease activity. Lupus. 2012;21:969–77, http://dx.doi.org/10.1177/0961203312443420. Epub 2012 Mar 27: PMID: 22453994.
17. Marazzato M, Iannuccelli C, Guzzo MP, Nencioni L, Lucchino B, Radocchia G, et al. Gut Microbiota Structure and Metabolites Before and After Treatment in Early Rheumatoid Arthritis Patients: A Pilot Study. Front Med (Lausanne). 2022;9:921675, http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.921675. PMID: 35872763; PMCID: PMC9304627.
18. Ubeda C, Abdollahi-Roodsaz S, Abramson SB, Scher JU. Pharmacomicrobiomics of Methotrexate: Baseline Intestinal Microbiota Correlates with Therapeutic Response [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016;68 Suppl 10. https://acrabstracts.org/abstract/pharmacomicrobiomics-of-methotrexate-baseline-intestinal-microbiota-correlates-with-therapeutic-response/.
19. Isaac S, Artacho A, Nayak R, Abramson S, Alexander M, Koo I, et al. The Pre-Treatment Gut Microbiome Predicts Early Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019;71 suppl 10. https://acrabstracts.org/abstract/the-pre-treatment-gut-microbiome-predicts-early-response-to-methotrexate-in-rheumatoid-arthritis/.
20. Danckert NP, Freidin MB, Granville Smith I, Wells PM, Naeini MK, Visconti A, et al. Treatment response in rheumatoid arthritis is predicted by the microbiome: a large observational study in UK DMARD-naive patients. Rheumatology (Oxford). 2024;63:3486–95, http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keae045. PMID: 38291926; PMCID: PMC11637416.
21. Artacho A, Isaac S, Nayak R, Flor-Duro A, Alexander M, Koo I, et al. The Pretreatment Gut Microbiome Is Associated With Lack of Response to Methotrexate in New-Onset Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73:931–42, http://dx.doi.org/10.1002/art.41622. Epub 2021 May 2: PMID: 33314800; PMCID: PMC11293279.
22. Koh JH, Lee EH, Cha KH, Pan CH, Kim D, Kim WU. Factors associated with the composition of the gut microbiome in patients with established rheumatoid arthritis and its value for predicting treatment responses. Arthritis Res Ther. 2023;25:32, http://dx.doi.org/10.1186/s13075-023-03013-x. PMID: 36864473; PMCID: PMC9979421.
23. Gupta VK, Cunningham KY, Hur B, Bakshi U, Huang H, Warrington KJ, et al. Gut microbial determinants of clinically important improvement in patients with rheumatoid arthritis. Genome Med. 2021;13:149, http://dx.doi.org/10.1186/s13073-021-00957-0. PMID: 34517888; PMCID: PMC8439035.
24. Guo M, Wang H, Xu S, Zhuang Y, An J, Su C, et al. Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. Gut Microbes. 2020;11:1758–73, http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2020.1768644. Epub 2020 Jun 7: PMID: 32507008; PMCID: PMC7524333.
25. Li Y, Wang HF, Li X, Li HX, Zhang Q, Zhou HW, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. Clin Sci (Lond). 2019;133:821–38, http://dx.doi.org/10.1042/CS20180841. PMID: 30872359.
26. Tan TC, Chandrasekaran L, Leung YY, Purbojati R, Pettersson S, Low AHL. Gut microbiome profiling in systemic sclerosis: a metagenomic approach. Clin Exp Rheumatol. 2023;41:1578–88, http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/jof7nx. Epub 2023 Feb 14: PMID: 36826808.
27. Wang X, Pang K, Wang J, Zhang B, Liu Z, Lu S, et al. Microbiota dysbiosis in primary Sjögren's syndrome and the ameliorative effect of hydroxychloroquine. Cell Rep. 2022;40:111352, http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111352. PMID: 36103827.