



**Universidad  
Zaragoza**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Revisión bibliográfica de la asociación entre la modulación de  
la microbiota gastrointestinal y el desarrollo de enfermedades  
autoinmunes**

**\*\*\***

**Bibliographic review of the association between the  
modulation of the gastrointestinal microbiota and the  
development of autoimmune diseases**

Autora

**Inés Villagra Campos**

Directora

**M<sup>a</sup> Belén Moreno Franco**

Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública

Facultad de Medicina

Curso 2020-2021

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	3
<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>Palabras clave</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>Keywords</b> .....	5
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
1.1 ¿Qué es la microbiota? .....	6
1.2 Función de la microbiota .....	7
1.3 Influencia de la microbiota en la respuesta inmune .....	8
1.4 Disbiosis y enfermedades autoinmunes .....	9
1.5 Estrategias terapéuticas.....	13
1.6 Hipótesis y justificación .....	14
<b>2. OBJETIVO</b> .....	15
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	16
3.1 Fuentes bibliográficas consultadas .....	16
3.2 Estrategia de búsqueda .....	16
3.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	16
3.4 Evaluación y clasificación de la evidencia científica .....	17
<b>4. RESULTADOS</b> .....	19
4.1 Diagrama de flujo de los resultados .....	19
4.2 Fichas de lectura crítica .....	20
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	30
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	33

## **ABREVIATURAS**

**AR:** Artritis reumatoide

**CU:** Colitis ulcerosa

**EA:** Espondilitis anquilosante

**EC:** Enfermedad de Crohn

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

**EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal

**EM:** Esclerosis múltiple

**MA:** Metaanálisis

**RS:** Revisión sistemática

**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**TMF:** Trasplante de microbiota fecal

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** El microbioma humano desempeña un importante papel en las enfermedades autoinmunes, siendo la evidencia de una disbiosis en su patogenia cada vez más concreta. Equilibrar el microbioma gastrointestinal, apoyando el crecimiento de bacterias comensales antiinflamatorias al mismo tiempo que se eliminan potenciales patobiontes, podría representar un método eficaz en su tratamiento. El presente trabajo tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica publicada sobre la influencia de la modulación de la microbiota gastrointestinal en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, concretamente artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), esclerosis múltiple (EM), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y lupus eritematoso sistémico (LES).

**Material y métodos:** En la elaboración de la revisión bibliográfica se siguió la metodología PICO para estructurar la búsqueda de la evidencia científica disponible en la base de datos Medline (PubMed) de los 10 años previos a marzo de 2021.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 10 artículos, concretamente, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), una revisión sistemática de ECAs y 8 ECAs, los cuales analizaban los efectos del trasplante de microbiota fecal (TMF), uso de probióticos y cambios dietéticos sobre la EII y la AR. Se observó que es posible lograr una mejoría clínica de la AR y la CU con el uso de probióticos. El TMF de donante favorece la mejoría sintomática de la EC y de la CU, en la cual, además, ayuda a alcanzar la remisión clínica de la enfermedad.

**Conclusión:** El uso de una terapia dirigida a inducir cambios en la microbiota gastrointestinal se relaciona con el resultado clínico de la EII y la AR.

**Palabras clave:** Microbioma; Microbiota gastrointestinal; Autoinmunidad; Enfermedades autoinmunes.

## **ABSTRACT**

**Introduction and objective:** The human microbiome plays an important role in autoimmune diseases, with an increasing evidence of a dysbiosis in its pathogenesis. Balancing the gastrointestinal microbiome by supporting the growth of commensal anti-inflammatory bacteria while eliminating potential pathobionts, could therefore represent an effective method in its treatment. The present work aims to carry out a bibliographic review of the scientific evidence published so far on the influence of the modulation of the gastrointestinal microbiota in the development of autoimmune diseases, specifically rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AD), multiple sclerosis (EM), inflammatory bowel disease (IBD) and systemic lupus erythematosus (SLE).

**Material and methods:** In the development of this bibliographic review, the PICO methodology was followed to structure the research of the scientific evidence available in the Medline (PubMed) database, which included articles from the last 10 years prior to March 2021.

**Results:** A total of 10 articles were included, specifically a meta-analysis of RCTs, a systematic review of RCTs and 8 RCTs, which analyzed the effects of fecal microbiota transplantation (FMT), use of probiotics and dietary changes on IBD and AR. It was observed that it is possible to achieve a clinical improvement of RA and UC with the use of probiotics. Donor FMT favors symptomatic improvement of CD and UC, in which it also helps to achieve clinical remission of the disease.

**Conclusion:** The use of a therapy that targets inducing changes in the gastrointestinal microbiota is related to the clinical outcome of IBD and RA with mostly positive effects.

**Keywords:** Human microbiome; Gastrointestinal microbiota; Autoimmunity; Autoimmune diseases.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ¿Qué es la microbiota?

La superficie de la piel y membranas mucosas de los vertebrados está revestida por una gran cantidad de microorganismos. Concretamente, el tracto gastrointestinal de los mamíferos está colonizado por más de 30 a 400 trillones de virus, hongos, parásitos y bacterias (1)(2). Estas últimas son mayoritarias, sobre todo en el intestino distal, y han evolucionado conjuntamente con el huésped en una relación simbiótica en la cual la microbiota contribuye en múltiples procesos fisiológicos del huésped y, a su vez, el huésped proporciona nicho y nutrientes para la supervivencia microbiana. Esta colección de poblaciones microbianas comensales, simbióticas y patógenas que residen sobre y dentro del hospedador se conoce comúnmente como microbiota (1)(3).

Su composición depende de factores genéticos del huésped, además de depender de factores dietéticos y del medio ambiente. Ya desde el nacimiento, la colonización de la microbiota intestinal se ve influenciada por factores que incluyen la edad, modo de parto (vaginal o cesárea), composición de la microbiota materna, uso temprano de antibióticos y el régimen de alimentación (lactancia materna o fórmula) (4). En los humanos, tiende a estabilizarse y alcanza una mayor diversidad aproximadamente a los 3 años de edad, manteniéndose relativamente estable a lo largo de la vida adulta, si bien puede verse alterada por cambios como infecciones, tratamiento con antibióticos, embarazo y un cambio de estilo de vida a largo plazo (3).

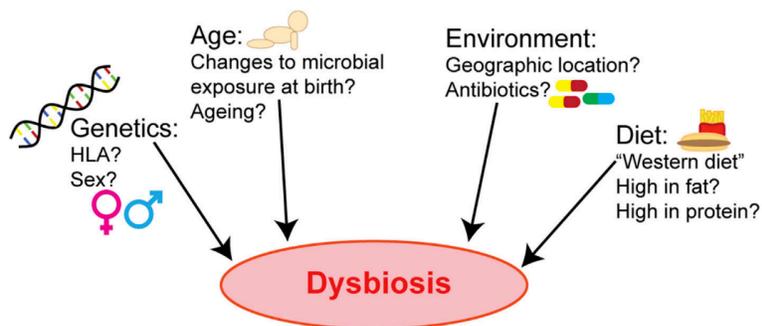


Figura 1. Causas de disbiosis (5)

La tecnología de secuenciación del ARNr 16S, que identifica la abundancia de cada especie bacteriana en el medio, revela que los filos Firmicutes y Bacteroidetes constituyen aproximadamente el 92% del microbioma humano (6). Los géneros más prevalentes en el intestino humano adulto están representados por bacterias Gram-positivas, como *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* y bacterias Gram-negativas, como *Bacteroides* y *Escherichia* (7).

El Proyecto del Microbioma Humano ha confirmado un alto grado de variación en la composición interindividual del microbioma en relación con los cambios ambientales y la herencia genética (8). No obstante, a pesar de esta variación en los taxones, la abundancia de muchos de los genes microbianos encargados de las actividades metabólicas básicas es muy similar entre individuos (9).

## 1.2 Función de la microbiota

La comunidad microbiana intestinal ha evolucionado conjuntamente con su hospedador durante milenios y proporciona beneficios a su anfitrión de diversas formas. Las principales aportaciones de la microbiota incluyen la digestión y fermentación de carbohidratos, la producción de vitaminas, el desarrollo de tejidos linfoides asociados al intestino (Gut-associated lymphoid tissue, GALT), el mantenimiento de la barrera intestinal, la polarización de las respuestas inmunitarias específicas del intestino y la prevención de la colonización por patógenos. A su vez, las respuestas inmunitarias intestinales que son inducidas por poblaciones comensales regulan su composición (1).

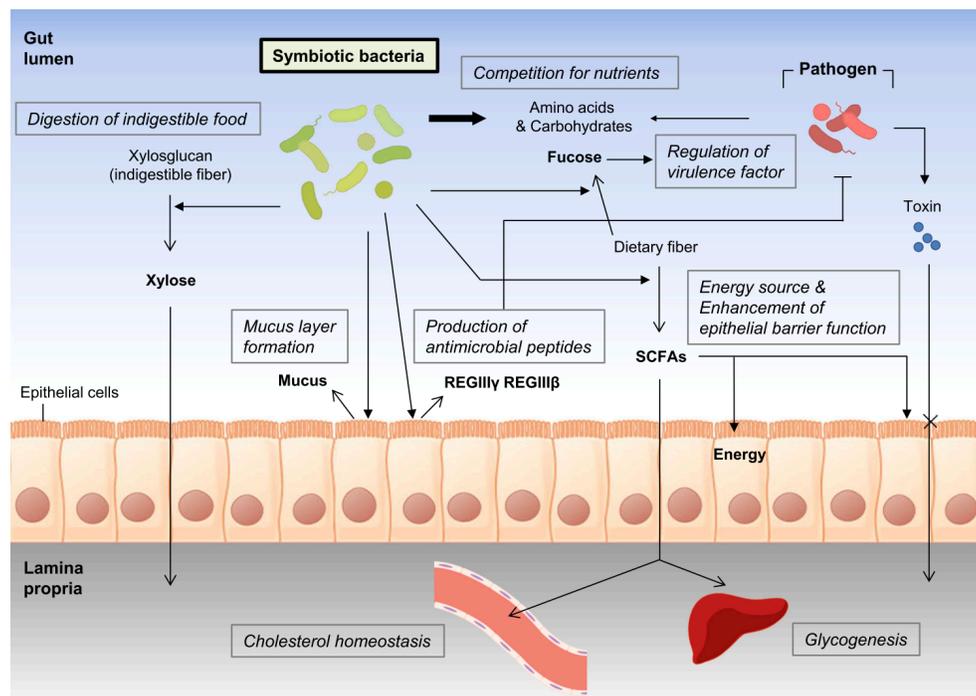


Figura 2. Funciones de la microbiota intestinal (3)

Alcanzar esta homeostasis intestinal requiere una compleja interacción entre el sistema inmunológico del huésped y la microbiota (10). Sin embargo, cuando esta relación mutualista se ve comprometida con alteraciones en la función y diversidad bacteriana, proceso conocido como disbiosis, la microbiota intestinal puede causar o contribuir al establecimiento de enfermedades infecciosas y al desarrollo de enfermedades autoinmunes (4).

### 1.3 Influencia de la microbiota en la respuesta inmune

La defensa intestinal frente a patógenos está formada por un sistema complejo que se inicia con la microbiota intestinal, que compite por espacio y nutrientes con los microorganismos patogénicos. Continúa con la capa de mucus, que constituye una barrera física que contiene productos antimicrobicidas e inmunoglobulina A (IgA) secretora. A esto le sigue una monocapa de células epiteliales intestinales que proporciona una barrera física y, además, es capaz de detectar la presencia de patógenos a través de receptores tipo Toll (*Toll-like receptors*, TLR) o Nod (*Nod-like receptors*, NLR), sintetizar o responder a citosinas y sintetizar péptidos con capacidad antimicrobiana (defensinas). Finalmente, debajo de la capa epitelial o entre las células epiteliales, se encuentran células relevantes en la respuesta inmunitaria, incluyendo células dendríticas, macrófagos y linfocitos T y B preparados para iniciar una respuesta frente a los patógenos que penetren a través de la mucosa (11).

Es así, que el sistema inmunológico de la mucosa intestinal constituye el mayor componente inmunológico de los vertebrados, y la microbiota juega un papel fundamental en el desarrollo y la función de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo en el intestino. A través de componentes microbianos y sus metabolitos, que son reconocidos principalmente a través de receptores innatos, la microbiota induce un proceso de señalización constitutiva que contribuye al desarrollo linfóide de la mucosa intestinal y la mantiene en un estado de inflamación fisiológica con producción continua de factores de reparación tisular, proteínas antimicrobianas e IgA que, en conjunto, mantienen la integridad de la barrera intestinal y brindan funciones beneficiosas a la microbiota.

Varios estudios, muchos de ellos realizados con ratones libres de gérmenes (ratones que nacen y se crían en aisladores, sin exposición a microorganismos), han indicado que algunos miembros de la microbiota comensal regulan el desarrollo y la acumulación de los linfocitos innatos y adaptativos de la mucosa intestinal a través de distintos mecanismos (12):

#### - **Gut-associated lymphoid tissue**

El tejido linfóide asociado con el intestino, formado por tejido organizado inductor de la respuesta inmunitaria (placas de Peyer, ganglios linfáticos mesentéricos y folículos linfoides aislados), y tejido difuso efector de la respuesta inmunitaria (linfocitos intraepiteliales y en lámina propia), constituye la parte más extensa del sistema inmunitario (13). En él, los antígenos son captados y presentados por las células presentadoras de antígenos discriminando de forma eficaz entre patógenos invasivos y antígenos inocuos. Por tanto, estas estructuras tienen un papel importante en las funciones de los linfocitos que provocan inflamación o tolerancia (1).

En ratones libres de gérmenes, se ha observado que el desarrollo de GALT, concretamente la maduración de folículos linfoides aislados y linfocitos de la lámina propia, requiere la presencia de microbiota. Específicamente, se observa una maduración incompleta de los folículos linfoides ileales y

colónicos en ratones que son deficientes en varios receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que son activados por estímulos bacterianos.

#### - **Linfocitos T cooperadores 17**

La microbiota regula asimismo el desarrollo de subconjuntos de linfocitos específicos en el intestino. Los Linfocitos T cooperadores 17 (Th17) son un linaje específico de células Th CD4 + cruciales para la defensa del huésped y con un destacado papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes al producir las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL -17F e IL-22.

Estas células se acumulan preferentemente en el intestino, lo que indica que el desarrollo de los linfocitos Th17 puede estar regulado por mecanismos intestinales intrínsecos, como se observa en la presencia reducida de las mismas en ratones tratados con antibióticos o libres de gérmenes. De hecho, se ha objetivado una especie particular de bacteria relacionada con Clostridia, llamada bacteria filamentosa segmentada, que promueve la generación de células Th17 en ratones, aunque su mecanismo aún no se ha esclarecido por completo.

#### - **Linfocitos Th3 reguladores**

La disminución de linfocitos Th3 reguladores conlleva una expansión anormal de linfocitos Th CD4 + que expresan los receptores de células T (TCR) específicos de bacterias comensales, que, en consecuencia, dan lugar a una inflamación intestinal. La inducción de linfocitos TReg es provocada por poblaciones específicas de bacterias comensales, y se ha observado como su número se encuentra muy disminuido en la lámina propia del colon de los ratones libres de gérmenes.

#### - **Linfocitos B y células plasmáticas productoras de IgA**

La IgA se produce en los tejidos de las mucosas y recubre las bacterias comensales y antígenos solubles para inhibir su unión al epitelio del huésped y su penetración en la lámina propia, por lo que promueve la función de barrera intestinal y ayuda a mantener el mutualismo huésped-comensal. Además, la microbiota instruye a las células dendríticas de la lámina propia para inducir la diferenciación de los linfocitos B productores de IgA, y a su vez, IgA regula la función y composición de la microbiota intestinal para mantener el mutualismo entre el huésped y la microbiota (1).

### **1.4 Disbiosis y enfermedades autoinmunes**

Las enfermedades autoinmunes son resultado del ataque del sistema inmunológico de un individuo a sus propios tejidos, con una incidencia estimada de aproximadamente un 3-5% en todo el mundo (2). Su patogénesis no se comprende completamente, pero se han propuesto factores ambientales (estilo de vida, dieta, fármacos, infecciones) y ciertos antecedentes genéticos (6). El microbioma humano podría desempeñar un papel importante en enfermedades autoinmunes, alérgicas e inflamatorias crónicas, ya que la pérdida de tolerancia inmunológica puede ser causada por cambios en la composición microbiana (4).

#### - **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial y causa inflamación crónica y dolor de las articulaciones, erosión ósea y destrucción cartilaginosa con diversos grados de afectación sistémica (10). El antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y el factor reumatoide (FR) son los autoanticuerpos más importantes en la AR y se pueden encontrar antes de la aparición de la enfermedad (4).

La baja tasa de concordancia de la AR en gemelos monocigóticos (15%) en comparación con otras enfermedades autoinmunes sugiere que los factores ambientales deben jugar un papel crucial en la etiopatogenia de la AR, y entre ellos, los microbios que encontramos en nuestro entorno son un candidato probable (10).

Experimentos en modelos animales sugieren que la microbiota intestinal influye en la inmunidad local y sistémica y podría desencadenar inflamación de las articulaciones. Estudios en ratones con artritis inducida por colágeno (CIA) revelan que la administración de antibióticos exacerba la enfermedad y aumenta el nivel de citocinas proinflamatorias IL-6, IFN- $\gamma$  e IL-17. Un estudio adicional mostró diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre ratones susceptibles a la CIA y ratones resistentes a CIA, con prevalencia de *Desulfovibrio*, *Prevotella*, *Parabacteroides*, *Odoribacter*, *Acetatifactor*, Géneros *Blautia*, *Coprococcus* y *Ruminococcus* en ratones artríticos, además de niveles elevados de IL-17 en suero y de células CD4 Th17 en el bazo (14).

#### - **Enfermedad inflamatoria intestinal**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un conjunto heterogéneo de enfermedades inflamatorias, mediadas por el sistema inmunológico que afectan el tracto gastrointestinal. Las dos principales manifestaciones de la EII son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). La EC puede afectar cualquier zona del tracto gastrointestinal. Su afectación es transmural y los hallazgos de la colonoscopia incluyen lesiones parcheadas, patrón “en empedrado”, ulceraciones y estenosis. La CU ocurre generalmente en el colon, e involucra solo la mucosa y submucosa. Los hallazgos colonoscópicos descritos clásicamente son pseudopólipos y áreas continuas de inflamación.

La teoría actual sobre la patogenia de la EII es una inflamación intestinal crónica consecuencia de una respuesta inmune mucosa aberrante que afecta a individuos genéticamente predispuestos cuyo microbioma intestinal sufre alteraciones patológicas. Los factores ambientales parecen ser fundamentales para desencadenar la aparición de la enfermedad sobre un trasfondo genético que predispone al sujeto a desarrollar la enfermedad. Es significativo que la mayoría de los polimorfismos genéticos que infieren susceptibilidad a la EII están asociados con la función de barrera de la mucosa del huésped e involucrados en las interacciones entre el huésped y el microbioma (15).

En sujetos humanos, varias observaciones apoyan el papel del microbioma en pacientes con EII. Por ejemplo, la actividad de la enfermedad es más evidente en áreas donde las poblaciones bacterianas son más altas (colon) y donde hay una estasis relativa de materia fecal (íleon terminal y recto). Los pacientes con EC y CU suelen presentar una disbiosis característica. Los filos de la microbiota intestinal difieren mucho en los pacientes con EII en comparación con los adultos normales, observándose una reducción de las especies de *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Eubacterium*, y un crecimiento excesivo de proteobacterias (10). Asimismo, también presentan una reducción en las especies productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta que modula positivamente la homeostasis intestinal y ayuda a reducir la inflamación (15).

Datos extraídos de modelos animales también proporcionan argumentos a favor del papel de una disbiosis o respuesta inmune aberrante al microbioma en el desarrollo de la inflamación intestinal. Un ambiente libre de gérmenes previene el desarrollo de colitis en ratones genéticamente susceptibles. Asimismo, la transferencia de bacterias proinflamatorias o microbiota de ratones enfermos a ratones sanos puede inducir inflamación intestinal (16).

#### - **Esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central caracterizada por desmielinización, daño axonal y discapacidad neurológica progresiva como consecuencia de una respuesta inmune aberrante mediada por células T contra varios antígenos de la mielina (17).

Se desconoce con exactitud su etiología y, aunque la susceptibilidad genética puede ser un factor (por ejemplo ciertos haplotipos HLA de clase II), no puede explicar todos los casos, lo que sugiere que factores ambientales podrían interactuar con la susceptibilidad genética del individuo: infecciones virales, estrés, tabaquismo, una dieta hipercalórica, déficit de vitamina D o una disbiosis intestinal (4)(18).

Durante los últimos cinco años, varios estudios clínicos han proporcionado evidencia que indica que en la EM el microbioma intestinal está alterado con una diversidad reducida en los pacientes con EM activa (curiosamente, los pacientes en remisión mostraron niveles de diversidad comparables a los de la población sana) en comparación con los controles. Estos describen una mayor abundancia de los géneros *Psuedomonas*, *Mycoplana*, *Haemophilus*, *Blautia* y *Dorea* en pacientes con EM, mientras que el grupo de control mostró una mayor abundancia de los géneros *Parabacteroides*, *Adlercreutzia* y *Prevotella* (19). No obstante, estos estudios revelan cómo, aunque está ampliamente aceptado que el microbioma intestinal en pacientes con EM se caracteriza por una disbiosis moderada, no se ha descrito hasta la fecha un fenotipo de microbioma de esclerosis múltiple claro y consistente. (19)

### - **Espondilitis anquilosante**

La espondilitis anquilosante (EA) es un trastorno articular inflamatorio crónico que afecta predominantemente al esqueleto axial y, con frecuencia a extremidades, manifestándose como artritis, entesitis o dactilitis, y cuyo espectro puede comprender características extraarticulares como uveítis anterior, psoriasis, EII o uretritis.

Su etiología es multifactorial, con un papel genético importante, siendo predominante su asociación con el HLA B27. Se han identificado muchos otros polimorfismos genéticos asociados, incluidos los que afectan a la vía inmunitaria Th17, aunque el vínculo preciso entre la genética y la patogénesis sigue sin explicarse. Varias alteraciones inmunológicas, junto con avances terapéuticos recientes, apoyan un papel central de las células inmunitarias productoras de IL-23 e IL-17 en la patogénesis de la enfermedad. No obstante, la evidencia de un fuerte papel de fondo genético no excluye factores ambientales como el microbioma (20).

La microbiota intestinal disbiótica es un hallazgo constante en el contexto de la EA tanto en modelos animales como en pacientes. Si bien la naturaleza de la disbiosis varía mucho entre estudios, la gran mayoría han demostrado que varias especies de bacterias (*Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* y *Akkermansia muciniphila*) con propiedades mucolíticas se encuentran aumentadas y ejercen una influencia causal en modelos animales de EA. Esto sugiere que la degradación de la capa protectora de moco intestinal podría ser un evento clave en el desencadenamiento de la inflamación osteoarticular a distancia. Además, un bucle de amplificación entre la inflamación sistémica, la disbiosis microbiana intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal podría ser un mecanismo importante que contribuya a la inflamación sostenida en la EA (21).

### - **Lupus eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, en la que una pérdida de tolerancia a los antígenos nucleares conduce a distintos grados de una patología incapacitante progresiva que puede afectar a múltiples sistemas y resultar en complicaciones sistémicas. Las diversas manifestaciones clínicas pueden incluir erupciones cutáneas, artritis, nefritis, convulsiones, serositis, trombocitopenia y psicosis entre otras. Si bien se desconoce la etiología precisa del LES, se plantea la hipótesis de que el desarrollo de la enfermedad dependa de una interacción compleja entre la predisposición genética, factores hormonales y factores ambientales: infecciones, fármacos, radiación ultravioleta A. Una creciente evidencia sugiere que uno de esos factores pueden ser las bacterias comensales que colonizan el tracto gastrointestinal (5).

Se ha observado en pacientes con LES una menor relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, así como un aumento en la presencia de los géneros *Prevotella*, *Klebsiella*, *Rhodococcus*, *Eggerthella*, *Eubacterium* y *Flavonifractor* y disminución de *Dialister* y *Pseudobutyrvibrio*. Según Johnson et al., esta disbiosis se asocia con respuestas inflamatorias locales (específicamente la respuesta Th17), y altos niveles

circulantes de anticuerpos antiDNA y anti-histonas. Además, las respuestas inmunes generadas por los comensales inflamatorios podrían estar promoviendo la activación de la transdiferenciación sistémica de linfocitos Treg-Th17 y su inflamación resultante (2).

### 1.5 Estrategias terapéuticas

Comprender cómo modular la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal podría ser una estrategia para controlar el desarrollo de enfermedades autoinmunes, contribuyendo a lograr y mantener su remisión (15). El objetivo de las terapias dirigidas a la microbiota intestinal es facilitar la salud apoyando el crecimiento de bacterias comensales antiinflamatorias mientras se eliminan los patobiontes potenciales, es decir, componentes benignos de la microbiota con capacidad, en condiciones de disbiosis, de favorecer el desarrollo de determinadas patologías (5)(22). Actualmente, las estrategias terapéuticas propuestas se pueden dividir en diversas categorías y enfoques terapéuticos:

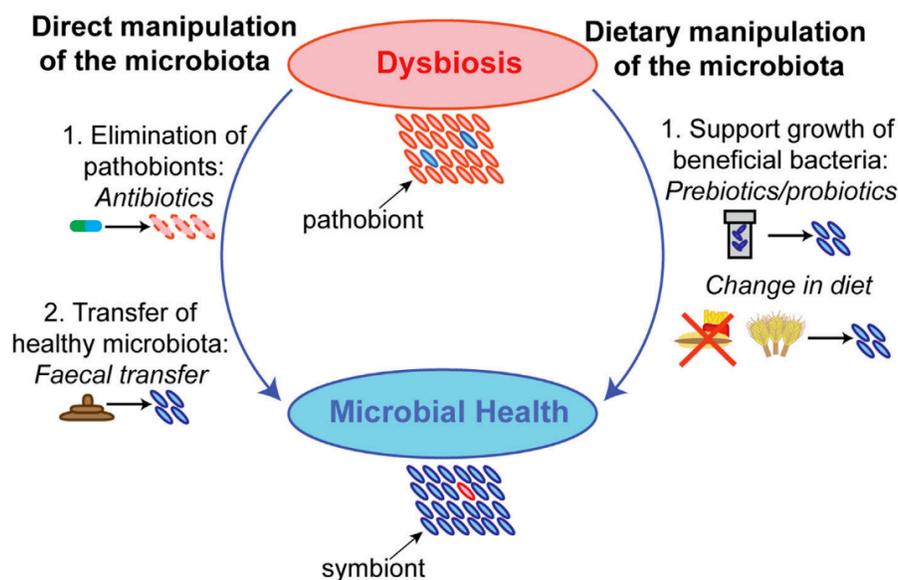


Figura 3. Terapias centradas en la microbiota (5)

#### - Terapias centradas en antibióticos

La mejora de la autoinmunidad por fármacos antimicrobianos podría ser atribuida en gran parte a sus propiedades antimicrobianas convencionales, como la disminución en la proporción de patobiontes, la prevención de la invasión bacteriana y la inhibición del transporte de productos de secreción bacteriana. Sin embargo, estos fármacos podrían eliminar inadvertidamente los microorganismos beneficiosos, lo que a su vez conduce al crecimiento excesivo de microbios dañinos en el intestino, así como favorece la aparición de resistencias antibióticas (3).

#### - **Modificación dietética, uso de prebióticos, probióticos y simbióticos**

La dieta es un factor ambiental fácilmente modificable con una influencia crucial en la composición y función de la microbiota. Se han observado beneficios con el cambio de una dieta alta en grasas / baja en fibra a una baja en grasas / alta en fibra (23), así como dietas específicas como la dieta FODMAP (excluye alimentos ricos en oligo/di/monosacáridos y polioles fermentables), dieta libre de gluten, o la dieta antiinflamatoria (rica en fitonutrientes y especias antiinflamatorias y ácidos grasos poliinsaturados omega-3), entre otras (15).

Además de a través de cambios en los hábitos dietéticos, se propone el uso de probióticos y prebióticos. Estos últimos son sustratos no digeribles que pueden mejorar la salud del huésped al promover el crecimiento de bacterias intestinales comensales. Los probióticos se han definido por la OMS como "microorganismos vivos que proporcionan un beneficio al huésped cuando se administran en cantidades adecuadas". Los estudios sugieren que los probióticos influyen en la respuesta inmunitaria sistémica favoreciendo la homeostasis huésped-microbiota en la mucosa intestinal a través de mecanismos que incluyen la secreción de moco, la producción de péptidos antimicrobianos, o el mantenimiento de la función de la barrera gastrointestinal-epitelial, asegurando interacciones adecuadas entre la microbiota intestinal y las células inmunes de la mucosa, y finalmente, ayudando a la activación del sistema inmunológico del huésped en respuesta a los patobiontes (4). Los simbióticos, que también son alimentos o suplementos dietéticos, son una mezcla de probióticos y prebióticos que actúan sinérgicamente para promover el crecimiento y la supervivencia de microorganismos beneficiosos (24).

#### - **Trasplante fecal de microbiota**

Consiste en la introducción de microbiota de un donante sano en un paciente a través de enemas de retención, sonda rectal, colonoscopia, sondas nasogástricas y nasoduodenales o endoscopia superior, para restablecer un entorno estable que influya tanto en los microbios endógenos como en el huésped (2).

### **1.6 Hipótesis y justificación**

La evidencia del efecto de la disbiosis en la autoinmunidad es cada vez más concreta. Esta consiste en alteraciones en la composición de la flora intestinal que pueden deberse a infecciones, predisposición genética, cambios en la dieta y el estado nutricional, el uso de antibióticos, agentes inhibidores del ácido gástrico, o fármacos anticancerosos. A pesar de la variación en la disbiosis entre distintas enfermedades autoinmunes, existe evidencia que sugiere que alteraciones en poblaciones de bacterias específicas promueven o inhiben diferencialmente las respuestas inmunes, lo que implica colectivamente que puede haber una mayor influencia polimicrobiana en los estados inflamatorios (2).

La disbiosis intestinal observada en enfermedades autoinmunes se asocia con una disminución de la función y diversidad bacteriana, función de la barrera intestinal alterada, aumento de la inflamación y disminución de los linfocitos T reguladores en el intestino. Algunas hipótesis propuestas incluyen el mimetismo molecular, la activación de células T transeúntes y la amplificación de la autoinmunidad por aparición de un medio proinflamatorio (5). Finalmente, una hipótesis más reciente propuesta por Lerner et al. desarrolla como la modificación post-traducciona de proteínas lumbales promovida por enzimas de la microbiota disbiótica puede inducir la generación de neoepítopos que podrían volverse inmunogénicos e inducir autoinmunidad sistémica (25).

Equilibrar el microbioma intestinal podría representar por tanto un método eficaz para tratar las enfermedades inflamatorias crónicas, siendo el objetivo de las terapias dirigidas a la microbiota apoyar el crecimiento de bacterias comensales antiinflamatorias al mismo tiempo que se eliminan potenciales patobiontes (5).

## **2. OBJETIVO**

El presente trabajo tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica publicada hasta el momento sobre la influencia de la modulación de la microbiota gastrointestinal en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, concretamente artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Fuentes bibliográficas consultadas

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica se ha consultado la evidencia científica disponible en la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda libre PubMed.

#### 3.2 Estrategia de búsqueda

La formulación de la pregunta de investigación correspondiente a los objetivos del estudio se realizó a través de la metodología PICO (paciente, intervención, comparación y resultado/outcome):

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
“enfermedad autoinmune” “artritis reumatoide”, “enfermedad inflamatoria intestinal”, “esclerosis múltiple”, “espondilitis anquilosante”, “lupus eritematoso”	“Terapia de modulación de la microbiota intestinal”	“No intervenir”	“Mejora en el desarrollo/evolución de las enfermedades autoinmunes”

Tabla 1. Pregunta PICO según los objetivos. Fuente: Elaboración propia.

La estrategia de búsqueda final que llevó a la selección de los resultados incluidos en la presente revisión orbitó entorno a las palabras clave obtenidas en la pregunta PICO. Estas fueron traducidas al inglés para obtener sus correspondientes términos MeSH, que se combinaron para realizar la siguiente búsqueda:

**(("Microbiota"[Mesh]) OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND ("Autoimmunity"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh]))Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, Humans, English, Spanish, Adult: 19+ year**

#### 3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de artículos se identificaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

##### 3.3.1 Criterios de inclusión

- **Población de estudio:** Pacientes adultos mayores de 19 años afectados de enfermedad autoinmune.

- **Resultado:** Datos acerca de la remisión o cambio en el desarrollo de la enfermedad autoinmune a través de la modulación de la microbiota intestinal medidos a través de cambios clínicos en el pronóstico/desarrollo de la enfermedad.
- **Diseño de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), meta-análisis y revisiones sistemáticas.
- **Periodo:** Estudios publicados en los 10 años previos a marzo de 2021.
- **Idioma:** Inglés y español.

### 3.3.2 Criterios de exclusión:

Se excluyeron de la selección inicial aquellos estudios realizados en animales, así como aquellos llevados a cabo en pacientes con otras enfermedades concomitantes o mujeres embarazadas. Asimismo, se excluyeron aquellos estudios con mala calidad metodológica.

### 3.4 Evaluación y clasificación de la evidencia científica

La evaluación de la calidad de los estudios científicos seleccionados y la síntesis de su evidencia, se llevó a cabo a través de la aplicación web Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0), desarrollada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba) (26). La calidad de la evidencia científica de los artículos incluidos se clasificó siguiendo los niveles de evidencia y grados de recomendación de la SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) realizados por el Sistema Nacional de Salud (NHS) de Escocia (27).

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis (MA), de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 2. Niveles de evidencia científica SIGN (27)

Grados de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un MA, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Tabla 3. Grados de recomendación SIGN (27)

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Diagrama de flujo de los resultados

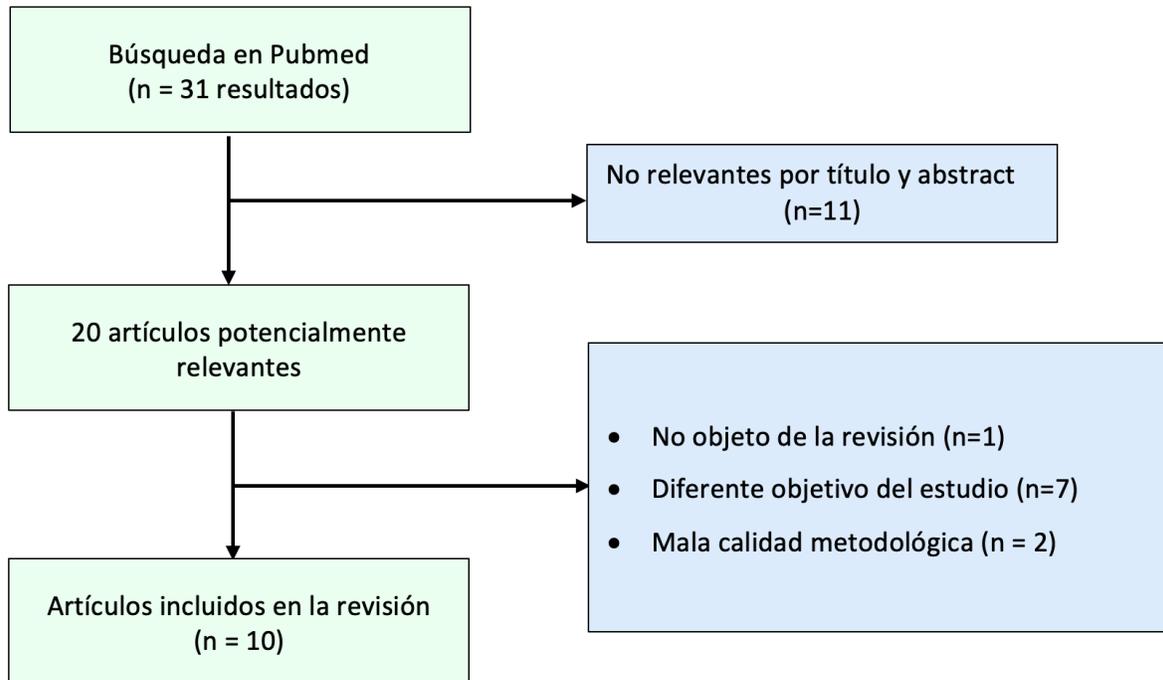


Figura 4. Diagrama de flujo de los resultados

## 4.2 Fichas de lectura crítica

<b>Estudio 1. Limketkai BN, et al. 2020 (28)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.
	<b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de los probióticos en la inducción de la remisión de la Enfermedad de Crohn (EC).
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Artículos publicados hasta julio 2020.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes con EC activa según lo definido por el índice CDAI (Crohn Disease Activity Index) de actividad de EC, endoscopia, histopatología o radiología.</p> <p><b>Nº estudios incluidos:</b> 2 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión; un estudio de Alemania con 11 participantes adultos y otro de Reino Unido con 35 participantes adultos.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Probióticos, solos o en combinación con otras terapias, administrados por vía oral.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Placebo, otras terapias no probióticas o ninguna intervención.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Remisión clínica, mejora de la enfermedad (respuesta clínica, retirada de corticoides, remisión endoscópica, puntuaciones histológicas, marcadores bioquímicos de inflamación, puntuaciones de calidad de vida), escalada de la terapia (adición de terapia, cirugía), eventos adversos.</p> <p><b>Método de evaluación de calidad:</b> Dos autores de la revisión extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron la calidad metodológica de los estudios incluidos.</p>
<b>Resultados</b>	No hubo evidencia de diferencia entre el uso de probióticos y placebo para la inducción de la remisión en la EC (RR 1,06; IC del 95%: 0,65 a 1,71; dos estudios, 46 participantes) después de seis meses. No hubo diferencias en los eventos adversos entre los probióticos y el placebo (RR 2,55; IC del 95%: 0,11 a 58,60; dos estudios, 46 participantes). La evidencia para ambos resultados fue de certeza muy baja debido al riesgo de sesgo y la imprecisión.
<b>Conclusiones</b>	La evidencia disponible es muy incierta acerca de la eficacia o seguridad de los probióticos, en comparación con placebo, para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn. Hay una falta de ECAs bien diseñados en esta área y se necesita más investigación.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 2. Sokol H, et al. 2020 (29)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo.
	<b>Objetivos:</b> Estimar el papel del trasplante de microbiota fecal (TMF) como estrategia terapéutica para mantener la remisión clínica en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC).
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Francia. De 2014 a 2017.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes con EC colónica o ileo-colónica que lograron remisión con corticoides.</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 8 pacientes recibieron TMF y 9 trasplantes simulados.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Trasplante fecal único con microbiota fecal de donante (infusión en el ciego durante colonoscopia).</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Placebo. Trasplante fecal simulado (suero fisiológico)</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> Evaluación clínica y bioquímica en las semanas 2, 6, 10, 14, 18 y 24 tras la intervención y una segunda colonoscopia en la semana 6.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> 6 pacientes (3 en cada grupo) abandonaron mientras estaban en el estudio. 4 de ellos experimentaron un brote antes de abandonar, el seguimiento de otro se obtuvo contactando al paciente y su médico, y el último paciente abandonó mientras estaba en remisión en la semana 12 y tuvo un brote en la semana 24.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> El resultado primario fue la colonización exitosa de la microbiota del donante a las 6 semanas. Los criterios de valoración secundarios fueron la viabilidad del TMF y la tasa de brotes clínicos en las 24 semanas posteriores al TMF.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> Ninguno de los pacientes alcanzó el resultado primario. La tasa de remisión clínica sin esteroides a las 10 y 24 semanas fue del 44,4% (4/9) y del 33,3% (3/9) en el grupo placebo y 87,5% (7/8) y 50,0% (4/8) en el grupo con TMF. El Índice endoscópico de gravedad de la EC disminuyó 6 semanas después de FMT (<math>p = 0,03</math>) pero no después del trasplante simulado (<math>p = 0,8</math>). Por el contrario, el nivel de PCR aumentó a las 6 semanas después del trasplante simulado (<math>p = 0,008</math>) pero no después de TMF (<math>p = 0,5</math>). Se asoció pues la ausencia de injerto de microbiota donante con el brote.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> Se informaron 13 eventos adversos graves, entre ellos 9 brotes de EC, ninguno de los cuales se consideraron relacionados con el TMF.</p>
<b>Conclusiones</b>	No se alcanzó el objetivo primario en ningún paciente, si bien se asoció una mayor colonización por la microbiota del donante con el mantenimiento de la remisión.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 3. Yang Z, et al. 2020 (30)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.
	<b>Objetivos:</b> Investigar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal (TMF) en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC), así como analizar variaciones en la microbiota antes y después del tratamiento.
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Hunan, China. De 2014 a 2015.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes de 18 a 60 años con EC activa en el colon de leve a moderada.</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 31 pacientes aleatorizados, de los cuales 16 recibieron colonoscopia y 15 gastroscopia.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> TFM de donante doble (segundo trasplante 1 semana después del primero) por gastroscopia.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> TFM de donante doble (segundo trasplante 1 semana después del primero) por colonoscopia.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> La actividad clínica de la enfermedad fue evaluada a la 1, 2, 4, 6 y 8 semanas.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> De los 31 pacientes aleatorizados, 27 completaron el estudio. Se registraron 4 pérdidas por causa desconocida.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> El criterio de valoración principal fue la remisión clínica según el índice CDAI (Crohn Disease Activity Index) en la semana 8.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> De los 27 pacientes incluidos en el estudio, se logró la remisión clínica en 18 (66,7%). No hubo diferencias significativas entre los dos métodos. Los análisis de diversidad de la microbiota mostraron que, en comparación con los donantes, los pacientes tenían unidades taxonómicas operativas más bajas (OTU; 117 frente a 258, <math>p &lt; 0,05</math>) e índice de diversidad de Shannon (2,05 vs. 3,46, <math>p &lt; 0,05</math>) más bajo, datos que mostraron un aumento significativo 2 semanas después del TMF.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> En los grupos de gastroscopia y colonoscopia, el 76,9% y 64,3% de los pacientes experimentaron eventos adversos leves durante o poco después del tratamiento. La diarrea fue el evento adverso más común, seguida de un agravamiento del dolor abdominal.</p>
<b>Conclusiones</b>	Se observó que el TMF era seguro y eficaz en esta cohorte de pacientes con EC. No se observaron diferencias significativas en la tasa de remisión clínica y eventos adversos entre los grupos de gastroscopia y colonoscopia. Se observó que el TMF aumentó la riqueza de especies en pacientes con EC.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 4. Cox SR, et al. 2020 (31)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, paralelo, simple ciego y controlado con placebo.
	<b>Objetivos:</b> Investigar los efectos de una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (dieta FODMAP) sobre los síntomas intestinales persistentes, el microbioma intestinal y los marcadores circulantes de inflamación en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) inactiva.
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Londres, Reino Unido. De 2016 a 2017.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes mayores de 18 años, con Enfermedad de Crohn (EC) o Colitis Ulcerosa (CU) inactiva, que presentaban síntomas intestinales continuos.</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 27 pacientes siguieron dieta FODMAP y 25 dieta control.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Seguimiento de dieta FODMAP.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Dieta simulada de exclusión de similar intensidad y carga que una dieta baja en FODMAP.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 4 semanas.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> De los 52 pacientes asignados aleatoriamente se retiraron 6 participantes: 2 retiraron el consentimiento durante el ensayo, 1 quedó embarazada, 2 comenzaron a tomar esteroides debido a un brote de EII, y otro comenzó a tomar antibióticos por una infección.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> El resultado primario fue el cambio en la gravedad del Sistema de puntuación de EII (IBS-SSS).</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> Una mayor proporción de pacientes informó un alivio adecuado de los síntomas intestinales después de la dieta baja en FODMAP (14/27, 52%) que tras la dieta control (4/25, 6%, <math>p=0,007</math>). Los pacientes tuvieron una mayor reducción en las puntuaciones de gravedad de la EII después de la dieta baja en FODMAP (reducción media = 67; error estándar = 78) que con la dieta control (reducción media = 34; error estándar = 50), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (<math>p = 0,075</math>). Después de la dieta FODMAP los pacientes tuvieron mejores puntuaciones de calidad de vida (<math>81,9 \pm 1,2</math>) que los pacientes con la dieta de control (<math>78,3 \pm 1,2</math>, <math>p = 0,042</math>).</p> <p><b>Efectos adversos:</b> Se registraron 6 eventos adversos durante el ensayo. 2 pacientes tuvieron recaída de la EII (uno en cada grupo) y uno comenzó un tratamiento con antibióticos no relacionado con la EII. Otros 2 pacientes experimentaron síntomas gripales, y otro un empeoramiento del dolor abdominal.</p>
<b>Conclusiones</b>	No se encontraron diferencias significativas en las IBS-SSS tras las 4 semanas de seguimiento entre los dos grupos, pero sí mejoras significativas en las puntuaciones de síntomas específicos y valores numéricos que informaban un alivio adecuado de los síntomas.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 5. Sood A, et al. 2019 (32)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.
	<b>Objetivos:</b> Estudiar el papel del trasplante de microbiota fecal (TMF) en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa (CU).
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Dayanand Medical College and Hospital, India. De 2015 a 2016.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CU en remisión clínica (definida como puntuación Mayo <math>\leq</math> 2, con cada subpuntaje <math>\leq</math>1) tratados con terapia estándar (5-ASA, corticoides y tiopurinas).</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 31 pacientes recibieron TMF y 30 placebo.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Infusión colonoscópica de microbiota fecal de donante programada para las semanas 0, 8, 16, 24, 32, 40 y 48.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Infusión colonoscópica con solución salina normal sin conservantes con colorante alimentario añadido programada para las semanas 0, 8, 16, 24, 32, 40 y 48.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 48 semanas.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> Un paciente en TMF interrumpió la terapia porque estaba asintomático y rechazó las intervenciones posteriores. Un paciente recayó con placebo y no respondió a los esteroides, por lo que requirió colectomía. Otro paciente en el grupo de placebo murió de infarto de miocardio (no relacionado con TMF).</p> <p><b>Resultados analizados:</b> El criterio de valoración principal fue el mantenimiento de la remisión clínica sin esteroides (puntuación de Mayo <math>\leq</math>2, todas las subpuntuaciones <math>\leq</math>1) en la semana 48. Los criterios de valoración secundarios fueron el logro de la remisión endoscópica (puntuación endoscópica de Mayo 0) y la remisión histológica (grado Nancy 0, 1) en la semana 48.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> El resultado primario se logró en 27/31 (87,1%) pacientes asignados a TMF vs 20/30 (66,7%) pacientes asignados a placebo (<math>p=0,111</math>). Los criterios de valoración secundarios de remisión endoscópica (TMF: 18/31 [58,1%] vs placebo: 8/30 [26,7%], <math>p = 0,026</math>) y remisión histológica (TMF: 14/31 [45,2%] vs placebo: 5/30 [16,7%], <math>p = 0,033</math>) se lograron en un número significativamente mayor de pacientes con TMF. 3 pacientes que recibieron FMT [9,7%] y 8 pacientes que recibieron placebo [26,7%] recayeron.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> No hubo eventos adversos graves que requirieran la interrupción en pacientes con TMF. Un paciente asignado al grupo placebo requirió colectomía.</p>
<b>Conclusiones</b>	La terapia de mantenimiento con TMF repetitivos en pacientes que están en remisión clínica puede ayudar a mantener la remisión clínica, endoscópica e histológica en pacientes con CU.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 6. Costello SP, et al. 2019 (33)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.
	<b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia de la terapia de trasplante de microbiota fecal (TMF) de corta duración para inducir la remisión en la Colitis Ulcerosa (CU) utilizando heces preparadas anaeróbicamente.
	<b>Localización y periodo de realización:</b> 3 centros terciarios australianos. De 2013 a 2016.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes mayores de 18 años con CU leve-moderada activa con una puntuación total de Mayo de 3 a 10 puntos y un subpuntaje endoscópico <math>\leq 2</math>.</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 38 pacientes recibieron TMF donante y 35 TMF autólogo.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Trasplante de microbiota fecal combinado de donante preparado anaeróbicamente mediante colonoscopia seguida de 2 enemas en los 7 días siguientes.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Trasplante de microbiota fecal autólogo.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> Seguimiento de 8 semanas y reevaluación de la CU sin esteroides a los 12 meses.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> 3 participantes se retiraron del grupo tratado con TMF donante: 1 colitis por Clostridium difficile (colectomía), 1 por agravamiento, 1 por colonoscopia rechazada a las 8 semanas. 1 paciente se retiró del grupo de TMF autóloga al requerir terapia de rescate por agravamiento de la CU.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> El resultado primario fue la remisión de la CU sin esteroides, definida como una puntuación Mayo total <math>\leq 2</math> (varía de 0 a 12: 0 = sin enfermedad y 12 = enfermedad más grave) con una puntuación Mayo endoscópica <math>\leq 1</math> en la semana 8.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> El resultado primario se logró en 12 de los 38 participantes (32%) que recibieron TMF de donante en comparación con 3 de los 35 (9%) que recibieron tratamiento con TMF autólogo (diferencia 23% [IC del 95%, 4% -42%]; razón de posibilidades 5,0 [IC del 95%, 1,2-20,1]; <math>p = 0,03</math>). 5 de los 12 participantes (42%) que alcanzaron el objetivo final primario en la semana 8 después del TMF donante mantuvieron la remisión a los 12 meses.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> Hubo 3 eventos adversos graves en el grupo de TMF donante (1 empeoramiento de la colitis, 1 colitis difficile que requirió colectomía y 1 neumonía) y 2 eventos adversos graves en el grupo de TMF autólogo (ambos empeoraron la CU).</p>
<b>Conclusiones</b>	El tratamiento de 1 semana con TMF de donante preparado de forma anaeróbica en comparación con el TMF autólogo resultó en una mayor probabilidad de remisión a las 8 semanas. Se necesitan más investigaciones para evaluar el mantenimiento a mayor largo plazo de la remisión y su seguridad.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 7. Fan H, et al. 2019 (34)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado.
	<b>Objetivos:</b> Investigar los efectos del tratamiento combinado de pentasa (mesalazina de acción prolongada) y probióticos sobre la composición de la microbiota intestinal y el pronóstico en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Hospital de la Universidad Médica de Fujian, China. De 2016 a 2018.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes con EII con síntomas leves y moderados según las normas vigentes en China, sin tratamiento previo con probióticos ni alergia a los fármacos utilizados en el presente estudio.</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 40 pacientes con EII: 19 grupo control y 21 grupo de observación.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Los pacientes recibieron 2 cápsulas de Bifico (probiótico empleado para regular el pH intestinal, mejorar la actividad enzimática y antagonizar los patógenos) tres veces al día y una dieta alta en nutrientes en gran parte a base de líquidos, además del régimen de tratamiento con pentasa. Además, recibieron el tratamiento básico para mejorar el equilibrio electrolítico y una dieta adecuada.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Los pacientes del grupo control recibieron 1 pastilla de pentasa tres veces al día. También recibieron el tratamiento básico para mejorar el equilibrio electrolítico y una dieta adecuada.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 40 días.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> No especificado.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Composición de la microflora, índices bioquímicos, marcadores inflamatorios y puntuaciones de actividad de la EII.</p>
<b>Resultados</b>	<b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> Después del tratamiento, el número de enterobacterias, enterococos, saccharomyces y bacteroides; los niveles de lactoferrina fecal, 1-antitripsina, 2-microglobulina, proteína C reactiva de alta sensibilidad e interleucina IL-6; puntuaciones de actividad; y la tasa de recurrencia en el grupo experimental, fueron significativamente menor que en el grupo control. Los recuentos de Bifidobacterium y Lactobacillus y los niveles de IL-4 fueron significativamente más altos en el grupo de experimental que en el grupo de control.
<b>Conclusiones</b>	La combinación de probióticos y pentasa puede mejorar la composición de la microflora en pacientes con EII y reducir el nivel de citocinas inflamatorias. Por lo tanto, es digno de estudios posteriores para su validación clínica.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 8. Ganji-Arjenaki M, et al. (35)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados.
	<b>Objetivos:</b> Evaluar la eficacia de los probióticos para la remisión en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal EII y evaluar la eficacia de diversas especies de probióticos en tipos de EII con diferentes afecciones.
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Irán. Artículos publicados de 1997 a 2016.
<b>Método</b>	<b>Población:</b> Pacientes de 5 a 80 años con Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU) de leve a grave.
	<b>Nº estudios incluidos:</b> Se seleccionaron y evaluaron un total de 49 ECAs de los cuales 21 fueron excluidos. Se incluyeron los 27 artículos restantes para el análisis, 9 artículos para EC y 18 artículos para CU.
	<b>Método de evaluación de calidad:</b> Puntuación de Jadad.
	<b>Intervención grupo experimental:</b> Uso de probióticos solos o combinados con prebióticos y simbióticos o con otros fármacos como Mesalazina y Sulfasalazina.
	<b>Intervención grupo control:</b> No consumo de probióticos en pacientes con EII.
	<b>Resultados analizados:</b> Porcentaje de remisión clínica, diferencias en la recurrencia y en la microflora colónica, mejora de la inflamación de las mucosas y condiciones clínicas, reducción de las puntuaciones del índice UCDAI de actividad de la CU, mantenimiento de la remisión, prevención de recaídas, diferencias bioquímicas, comparable con la eficacia de la mesalazina como fármaco de elección en el tratamiento de la EII.
<b>Resultados</b>	El análisis de los 9 ECAs mostró que los probióticos no tenían efecto sobre la EC < ( $p = 0,07$ ). No obstante, el análisis de 3 ECAs llevados a cabo en niños con EII reveló una ventaja significativa ( $p < 0,01$ ).
	El análisis de 18 ECAs reveló que los probióticos en pacientes con CU tenían efectos significativos ( $p = 0,007$ ). Los probióticos VSL # 3 en pacientes con CU tuvieron un efecto significativo ( $p < 0.01$ ). La combinación de probióticos Lactobacillus y prebióticos tuvo un efecto significativo ( $p = 0,03$ ) solo en pacientes con CU.
	La combinación de los probióticos Saccharomyces boulardii, Lactobacillus y VSL # 3 en la EC también mostró una tendencia hacia la eficiencia ( $p = 0,057$ ).
	En niños con EII, la combinación de Lactobacillus con probióticos VSL # 3 tuvo un efecto significativo ( $p < 0.01$ ).
<b>Conclusiones</b>	Los probióticos son beneficiosos en la CU, así como en la EC en niños. La combinación de probióticos S. boulardii, Lactobacillus y VSL # 3 también podría ser eficaz en la EC.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1+) (B)

<b>Estudio 9. Zamani B, et al. 2017 (36)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo.
	<b>Objetivos:</b> Determinar los efectos de la suplementación con probióticos en el estado clínico y metabólico de pacientes con artritis reumatoide (AR).
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Universidad de Ciencias Médicas de Kashan, Irán. 2015.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes de entre 25 y 70 años con AR diagnosticados hace al menos 6 meses con actividad de la enfermedad moderada y grave (DAS-28 - Disease Activity Score de 28 articulaciones &gt; 3,2).</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 30 participantes en el grupo experimental y 30 en el grupo control.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> Toma de cápsula diaria con tres cepas bacterianas viables y liofilizadas: Lactobacillus acidophilus (<math>2 \times 10^9</math> UFC/g), Lactobacillus casei (<math>2 \times 10^9</math> UFC/g) y Bifidobacterium bifidum (<math>2 \times 10^9</math> UFC/g).</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Toma diaria de cápsula de celulosa.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 8 semanas.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> No.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> Las medidas de resultado primarias fueron el DAS-28 como índice de actividad de la AR y factores inflamatorios.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> La suplementación con probióticos dio como resultado una puntuación DAS-28 mejorada con un <math>-0,3 \pm 0,4</math> frente a <math>-0,1 \pm 0,4</math>, <math>p = 0,01</math> con tratamiento placebo.</p> <p><b>Efectos adversos:</b> No.</p>
<b>Conclusiones</b>	La ingesta de suplementos probióticos durante 8 semanas entre pacientes con AR tuvo efectos beneficiosos sobre el DAS-28.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1-) (B)

<b>Estudio 10. Paramsothy S, et al. (37)</b>	
<b>Estudio</b>	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo.
	<b>Objetivos:</b> Establecer la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) de múltiples donantes en dosis intensivas en la colitis ulcerosa (CU) activa.
	<b>Localización y periodo de realización:</b> Australia. De 2013 a 2015.
<b>Método</b>	<p><b>Población:</b> Pacientes de 18 a 75 años con CU activa de más de 3 meses de evolución.</p> <p><b>Nº participantes / grupo:</b> 41 pacientes fueron asignados al TMF y 40 al placebo.</p> <p><b>Intervención grupo experimental:</b> TMF por colonoscopia seguida de enemas de microbiota fecal (de entre 3 y 7 donantes no emparentados), 5 días a la semana durante 8 semanas.</p> <p><b>Intervención grupo control:</b> Infusión colonoscópica de placebo (suero salino isotónico), seguida de enemas 5 días a la semana durante 8 semanas.</p> <p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 8 semanas.</p> <p><b>Pérdidas post-aleatorización:</b> 4 pérdidas por hallazgos en colonoscopia, 3 de actividad inactiva y 1 por enfermedad severa.</p> <p><b>Resultados analizados:</b> El resultado primario fue una combinación de remisión clínica sin esteroides y remisión o respuesta endoscópica en la semana 8, definida como una puntuación total de Mayo <math>\leq 2</math>, con todas las subpuntuaciones de Mayo <math>\leq 1</math>, y al menos una reducción de 1 punto desde la línea base en la subpuntuación endoscópica.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Efectos clínicos beneficiosos:</b> El resultado primario se logró en 11 (27%) de 41 pacientes asignados al TMF vs. 3 (8%) de 40 asignados a placebo (RR 3,66, IC del 95% 1,1-11,9; p = 0,021).</p> <p><b>Efectos adversos:</b> De 41 pacientes asignados a TMF 32 (78%) sufrieron eventos adversos. Asimismo, de los 40 asignados a placebo 33 (83%). La mayoría fueron molestias gastrointestinales autolimitadas, sin diferencias significativas en el número o tipo de eventos adversos entre los grupos de tratamiento. Se produjeron acontecimientos adversos graves en 2 pacientes.</p>
<b>Conclusiones</b>	El TMF de múltiples donantes a dosis intensivas, induce la remisión clínica y la mejoría endoscópica en la colitis ulcerosa activa y se asocia con distintos cambios microbianos que se relacionan con el resultado. El trasplante de microbiota fecal es, por tanto, una nueva opción terapéutica prometedora para la CU. El trabajo futuro debería centrarse en definir con precisión la intensidad óptima del tratamiento y el papel de la compatibilidad donante-receptor en función de los perfiles microbianos.
<b>Calidad y grado de recomendación del estudio</b>	Media (1+) (B)

## 5. DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue la revisión bibliográfica de la literatura científica disponible con la finalidad de analizar si una terapia generadora de modificaciones en la microbiota puede inducir cambios clínicos en la AR, EII, EM, EA y LES. Se incluyeron un total de 10 artículos: un metaanálisis de ECAs, una revisión sistemática de ECAs y 8 ECAs.

A excepción del estudio de Zamani B et al., alusivo al manejo de la AR, los resultados fueron dirigidos al tratamiento de la EII, concretamente 3 de ellos a la EC y 3 a la CU, incluyendo los 3 restantes ambas enfermedades. Si bien el análisis cuantitativo y cualitativo de la microbiota gastrointestinal y su relación con distintos estados patológicos es un área de interés científico creciente, son escasas las publicaciones con evidencia científica de calidad acerca de la relación de la misma con algunas enfermedades autoinmunes. De hecho, no se constató ningún artículo que estudiase una eventual relación terapéutica entre la microbiota y la esclerosis múltiple, la espondilitis anquilosante o el lupus eritematoso sistémico. No obstante, en vista de la evidencia creciente sobre una etiología de los mencionados procesos autoinmunes apoyada en una disbiosis intestinal, queda abierto un campo de investigación científica que estudie esta interacción con objeto del desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

La gran mayoría de resultados revelan que la inducción de cambios en la microbiota intestinal se ve reflejada en el desarrollo de la EII, revelando los resultados primarios de 6 de los 9 estudios una mejora clínica de la misma. Los distintos métodos terapéuticos observados en la revisión incluyen TMF donante, toma de probióticos y seguimiento de la dieta FODMAP, siendo el TMF poseedor de una mayor evidencia científica junto con el uso de probióticos.

Los ensayos clínicos llevados a cabo por Sood A, et al., Costello SP, et al., y el metaanálisis de Paramsothy S, et al., examinaron el efecto de la infusión colonoscópica de microbiota fecal sobre la remisión de la clínica de la CU revelando un efecto positivo sobre la misma y su mantenimiento, así como una mejoría endoscópica en la CU activa. El TMF también se determinó como seguro y eficaz en pacientes con EC (Yang Z, et al). Si bien la forma clásica de administración del TMF donante es vía colonoscópica, tanto Costello SP, et al. como Paramsothy et al. describen la posibilidad de potenciarlo con administraciones posteriores vía enema. Yang Z, et al. va más allá y rechaza diferencias significativas en la tasa de remisión clínica y eventos adversos entre grupos de administración gastroscópica vs colonoscópica, abriendo así la conveniencia de un tratamiento por gastroscopia.

Los hallazgos del ECA por Fan H, et al. y el metaanálisis por Ganji-Arjenaki M, et al. examinan el consumo de probióticos sobre la EII, tanto CU como EC. El primero concluye que el uso de Bifico (un

probiótico empleado para regular el pH intestinal, mejorar la actividad enzimática y antagonizar los patógenos), combinado con el tratamiento clásico con mesalazina puede mejorar la composición de la microbiota, mejorando las tasas de recurrencia de la EII, e invita a la realización de estudios posteriores para su validación clínica. El metaanálisis únicamente infiere beneficio de los probióticos en la CU, si bien también se observaron resultados significativos en la EC en niños.

El último método terapéutico extraído de la revisión realizada consiste en el seguimiento de la dieta FODMAP (baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables). Este ECA conducido por Cox SR, et al., no encontró diferencias significativas en el sistema de puntuación usado para evaluar la severidad de EC y CU (IBS-SSS) tras 4 semanas seguimiento, siendo este su resultado primario. No obstante, sí que registró mejoras significativas en las puntuaciones de síntomas específicos y valores numéricos que informaban un alivio de los síntomas.

En contraposición a esta mayoría de resultados favorables, la revisión sistemática de 2 ECAs llevada a cabo por Limketkai BN, et al. concluyó que la evidencia disponible acerca del uso de probióticos en el manejo de la EC es muy incierta, con una falta de ECAs bien diseñados en el área y la necesidad de más investigación. Asimismo, en el estudio por Sokol H, et al. no se alcanzó el objetivo primario de remisión de la actividad de la EC a través del TMF, aunque se asoció una mayor colonización por la microbiota del donante con el mantenimiento de la remisión.

Destaca el estudio de Zamani B, et al. por ser el único de la presente revisión que examina una enfermedad autoinmune distinta a la EII, la AR, revelando efectos beneficiosos de la ingesta de suplementos probióticos durante 8 semanas sobre la escala de valoración de actividad de la enfermedad DAS-28.

En la presente revisión, destacan como fortalezas los estrictos criterios de inclusión que han permitido obtener la mejor evidencia científica sobre el tema de estudio, siendo además la calidad de la misma evaluada gracias a los niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN y sintetizada gracias a la aplicación web Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0). No obstante, la revisión no está libre de limitaciones, pues ha sido llevada a cabo por un único observador, predisponiendo así un sesgo de selección de los estudios. Otra limitación sería la escasez de estudios de calidad acerca del tema pues, a pesar de la amplitud del mismo, los ensayos clínicos aleatorizados con grupo control, revisiones sistemáticas y metaanálisis son escasos. Asimismo, es importante destacar la poca validez externa del estudio, siendo necesarios estudios mejor diseñados para sacar conclusiones sobre la efectividad de la terapia moduladora de la microbiota gastrointestinal en las enfermedades autoinmunes que permitan llevar la misma a la práctica clínica.

## 6. CONCLUSIONES

- Se puede lograr una mejoría clínica de la AR con el uso de probióticos.
- El TMF de donante en pacientes con EC favorece una mejoría sintomática.
- Tanto la toma de probióticos como el TMF es útil en la CU favoreciendo la mejoría sintomática con los primeros y, además, ayudando a alcanzar la remisión clínica de la enfermedad con el TMF.
- El uso de una terapia dirigida a inducir cambios en la microbiota gastrointestinal se relaciona con el resultado clínico de la EII y la AR.
- Los hallazgos expuestos demuestran el potencial beneficio de la terapia centrada en la microbiota en el desarrollo clínico de enfermedades autoinmunes. No obstante, son necesarios estudios enfocados en qué terapias específicas y qué géneros bacterianos tienen mayor potencial terapéutico así como desarrollar estrategias que permitan su implantación en la práctica clínica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* mayo de 2013;13(5):321-35.
2. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* enero de 2019;195(1):74-85.
3. Kim D, Yoo S-A, Kim W-U. Gut microbiota in autoimmunity: potential for clinical applications. *Arch Pharm Res.* noviembre de 2016;39(11):1565-76.
4. de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology.* septiembre de 2017;152(1):1-12.
5. Rosser EC, Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun.* noviembre de 2016;74:85-93.
6. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res.* 2017;4:14.
7. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* diciembre de 2014;7(1):17-44.
8. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* junio de 2012;486(7402):207-14.
9. Yamamoto EA, Jørgensen TN. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:3141.
10. Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3(1):4-14.
11. Gill N, Wlodarska M, Finlay BB. Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection. *Cell Microbiol.* mayo de 2011;13(5):660-9.
12. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:759-95.
13. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. Vol. 100, *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* scieloes; 2008. p. 29-34.
14. Liu X, Zeng B, Zhang J, Li W, Mou F, Wang H, et al. Role of the Gut Microbiome in Modulating Arthritis Progression in Mice. *Sci Rep.* agosto de 2016;6:30594.
15. Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* marzo de 2020;12(4).
16. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2020;145(1):16-27.
17. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes.* 2017;8(6):607-15.
18. Ochoa-Repáraz J, Kirby TO, Kasper LH. The Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Cold Spring*

- Harb Perspect Med. junio de 2018;8(6).
19. Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, Mentis AFA, Karafoulidou E, Melnikov M, et al. Microbiome in multiple sclerosis; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci.* 2020;10(4).
  20. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(6):4-9.
  21. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6).
  22. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig.* enero de 2018;110(1):51-6.
  23. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (80- ).* 2011;334(6052):105-8.
  24. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(3):240-8.
  25. Lerner A, Aminov R, Matthias T. Dysbiosis May Trigger Autoimmune Diseases via Inappropriate Post-Translational Modification of Host Proteins. *Front Microbiol.* 2016;7:84.
  26. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A B J. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA. 2017.
  27. Lowe G, Twaddle S. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): an update. *Scott Med J.* mayo de 2005;50(2):51-2.
  28. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev.* julio de 2020;7(7):CD006634.
  29. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome.* febrero de 2020;8(1):12.
  30. Yang Z, Bu C, Yuan W, Shen Z, Quan Y, Wu S, et al. Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* enero de 2020;65(1):150-7.
  31. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology.* enero de 2020;158(1):176-188.e7.
  32. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, et al. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(10):1311-7.
  33. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant R V., Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized

- Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(2):156-64.
34. Fan H, Du J, Liu X, Zheng WW, Zhuang ZH, Wang CD, et al. Effects of pentasa-combined probiotics on the microflora structure and prognosis of patients with inflammatory bowel disease. Turkish J Gastroenterol. 2019;30(8):680-5.
  35. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. J Cell Physiol. 2018;233(3):2091-103.
  36. Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Rheum Dis. septiembre de 2016;19(9):869-79.
  37. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2017;389(10075):1218-28. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30182-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30182-4).