



***EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS QUE EXPLICAN EL
COMPROMISO INTESTINAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS: UNA
REVISIÓN DE LA LITERATURA***

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LASALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

MONOGRAFÍA

BOGOTÁ. D.C 2023.



***EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS QUE EXPLICAN EL
COMPROMISO INTESTINAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS: UNA
REVISIÓN DE LA LITERATURA***

ESTUDIANTE

EVELIN ESTEFANY BOLIVAR FONSECA

ASESOR INTERNO

EDITH DEL CARMEN HERNÁNDEZ ROJAS

ASESORES EXTERNOS

**JULIETTE DE AVILA QUIROGA
MANUEL ALEJANDRO RAMOS CASALLAS**

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

MONOGRAFÍA

BOGOTÁ. D.C 2023.



**EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS QUE EXPLICAN EL
COMPROMISO INTESTINAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS:
UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**

APROBADA:

JURADOS:

**ASESORES: Juliette De Avila Quiroga, Manuel Alejandro Ramos Casallas, Edith del
Carmen Hernández Rojas**

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

MONOGRAFÍA

BOGOTÁ. D.C 2023.

DEDICATORIA

El presente está dedicado a mi familia, amigos y mi gata de compañía Venus, quienes me han acompañado en esta linda travesía.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco eternamente a la docente Juliette De Avila, por abrirme las puertas de su laboratorio, ya que sin su comprensión y esfuerzo este trabajo no se podría haber realizado, a la Universidad El Bosque, por contribuir con nuevas investigaciones y permitir la vinculación de estudiantes llenos sueños y esperanzas.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.
 - 2.1 Justificación.
 - 2.2 Pregunta de investigación e hipótesis
4. OBJETIVOS.
 - 4.1. Objetivo general
 - 4.2. Objetivos específicos
5. MARCO TEORICO.
 - 5.1 Espondiloartritis
 - 5.2 Situación epidemiológica en Colombia
 - 5.3 Compromiso intestinal en pacientes con EspA
 - 5.4 Respuesta inmune en mucosas
 - 5.5 Respuesta inmune en mucosa intestinal en EspA
 - 5.6 Disbiosis
 - 5.7 Tratamiento en pacientes con EspA
6. METODOLOGÍA.
 - 6.1.1. Criterios de elegibilidad
 - 6.1.1.1. Criterios de inclusión
 - 6.1.1.2. Criterios de exclusión
 - 6.1.2. Fuentes de información
 - 6.1.3. Estrategia de búsqueda
 - 6.1.4. Selección de estudios
 - 6.1.5. Evaluación y análisis de datos
7. RESULTADOS.
8. DISCUSIÓN
9. CONCLUSION
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.
11. ANEXOS

Lista de tablas, figuras y anexos

Figura 1. Diagrama de flujo de estudios identificados, excluidos e incluidos

Tabla 1. Características de estudios en humanos

Tabla 2. Características de estudios en animales.

Anexo 1. Selección de palabras clave

Anexo 2. Estrategia de búsqueda



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS QUE EXPLICAN EL
COMPROMISO INTESTINAL EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS:
UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA**

1. RESUMEN

La espondiloartritis (EspA) es un grupo de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas como inflamación en articulaciones y/o vertebras (1), cuyo origen es desconocido. A pesar de ello, hay diferentes postulados que explican la posible etiopatogénesis, como por ejemplo el péptido artritogénico (2), el plegamiento anómalo de las cadenas pesadas del HLA-B27, entre otros (3). A esta discusión recientemente se suma la detección de inflamación intestinal subclínica y síntomas relacionados a la misma, planteando que la disbiosis intestinal estaría implicada en la génesis de la enfermedad. Por ende, mediante la búsqueda controlada por tesauros y terminología determinada, se realizó una exploración en las bases de datos Embase, PubMed, Scopus y Google Scholar; de los cuales se recuperaron 1556 artículos, de los que se seleccionaron

8 publicaciones de acuerdo con los criterios de elegibilidad como idioma, tipo de estudio, población estudiada, etcétera.

Los estudios seleccionados destacan la disbiosis como factor fundamental en la génesis de la EspA, ya que esta genera cambios en los metabolitos producidos por los microorganismos del intestino, los cuales pueden desatar una respuesta inflamatoria al existir un mimetismo por el HLA-B27, de acuerdo a la activación de linfocitos T del epitelio del colon, esta exacerbación del sistema inmune se puede translocar a diferentes zonas del cuerpo durante la migración de las células mencionadas; por otra parte se indaga el impacto de algunas terapias sobre las comunidades microbianas del intestino, ya que pueden perpetuar la disbiosis en los pacientes con EspA o restablecer de manera parcial el equilibrio del microbiota intestinal.

Palabras Clave: Espondiloartritis, inflamación intestinal subclínica, disbiosis, HLA-B27.

2. INTRODUCCIÓN.

Las EspA son un grupo de enfermedades reumáticas que comparten características clínicas, radiográficas, inmunológicas y en algunos casos características genéticas (1) Este conjunto de patologías se puede dividir de acuerdo al tipo de compromiso, en una primera instancia están las espondiloartritis axiales (EspAax), dentro de este grupo se encuentra la espondilitis anquilosante (EA) y espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr), por otra parte las EspA con compromiso periférico (EspAp), conjunto que incluye la artritis psoriásica (APs), artritis reactiva (ARe),

espondiloartritis indiferenciada (EspAi) y las espondiloartritis asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (4–6).

En los últimos años ha tomado gran relevancia la asociación entre síntomas articulares y el sistema digestivo, esto a causa de que se ha reportado en pacientes con EspA, (específicamente en individuos con EA, ARe, EspA activa), síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea al consumir alimentos específicos, distensión abdominal, entre otros (7). Esta sintomatología, sugiere que la fisiopatología de las EspA, está intrínsecamente relacionada con el sistema gastrointestinal como parte del eje intestino-articulación, independientemente de infecciones gastrointestinales previas por *Shigella* sp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., o *Salmonella* sp en pacientes con EII, EA , EspAax y/o EspAax-nr (7–9).

En consecuencia, a partir de este y diversos hallazgos, se ha intentado demostrar cual es el posible mecanismo biológico que permite la interacción articulación-intestino, dentro de los que se destaca la predisposición genética mediada por NOD2, HLA-B27, ITGA4, entre diversos genes, sin embargo, algunos de los mencionados carecen de asociación a la susceptibilidad de desarrollo de EspA, en específico EA, pero se ha identificado que la presencia de los mencionados aumentan la susceptibilidad al desarrollo de EII (10). El segundo postulado hace referencia al aumento de la permeabilidad intestinal, ocasionado por una deregulación en la inmunidad de la mucosa intestinal, las interacciones de las células de Paneth y la disbiosis intestinal, exacerbado por mediadores solubles proinflamatorios, además de la reducción de defensinas, generando la traslocación bacteriana e inflamación intestinal (11). La

tercera teoría enfatiza el papel de la inmunidad tipo 3, ya que regularmente está implicada en la homeostasis de la barrera intestinal, sin embargo, en pacientes con diagnóstico de EspA presentan diversas alteraciones, tales como deregulación de células productoras de diferentes citoquinas como IL-17 e IL-22, linfocitos CD8+ y linfocitos T reguladores, además de que, estudios de asociación del genoma completo, alertan sobre la pérdida de la función de TYK2, alteración en la expresión de TBX21 y presencia de células mieloides activadoras de la inmunidad de tipo 3 (10).

Por otra parte se ha notificado que el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral (Anti-TNF) posee un impacto en el microbioma de los pacientes con EspA ya que este regula la inflamación del tejido intestinal y las funciones del microbioma se restauran, sin embargo se desconoce el efecto directo de este y otros tratamientos modificadores de la enfermedad sobre las bacterias comensales en los pacientes con EspA (12).

La información acerca de los mecanismos biológicos que explican el compromiso intestinal en pacientes que padecen de EspA se encuentra en algunas ocasiones dispersa y poco contrastada en la evidencia científica, por ende, en este escrito se recopila la información bajo criterios preestablecidos de inclusión y exclusión y se analiza la evidencia científica existente relacionada con las alteraciones intestinales y los mecanismos biológicos de mayor impacto con el compromiso intestinal en pacientes con diagnóstico EspA.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

3.1. Justificación.

La EspA es un grupo de enfermedades que comparten una serie de características clínicas, radiográficas, e inmunológicas (13), a pesar de ello, el origen de la enfermedad es desconocido, y la evidencia describe que la genética, factores ambientales y la disbiosis intestinal están implicados en la patogénesis de la enfermedad (1). Una de las teorías que ha cobrado relevancia en los últimos años, es el eje intestino-articulación, a causa de que se ha reportado desde hace 3 décadas inflamación intestinal subclínica en pacientes con EspA y su asociación con los índices clínicos de la enfermedad (10).

Los estudios e hipótesis que postulan alguna explicación a la inflamación intestinal en pacientes con dicha patología van desde alteraciones genéticas mediados por NOD2, ITGA4, MIF (10,14,15), secuencias aún más relevantes como el HLA-B27, hasta alteraciones inmunológicas que incrementan la permeabilidad de la barrera intestinal (10,16). Bajo lo expresado, se vuelve pertinente la recopilación exhaustiva de información en un solo documento que exponga las teorías disponibles acerca de los mecanismos biológicos que explican el compromiso intestinal en pacientes que padecen de EspA.

3.2. Pregunta de investigación e hipótesis

2.3.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los mecanismos biológicos que explican el compromiso intestinal en las EspA?

2.3.2 Hipótesis

Ho: No existen teorías que explican el compromiso intestinal en las EspA

Ha: Existen teorías que explican el compromiso intestinal en las EspA

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo general.

Analizar la evidencia científica existente relacionada con las alteraciones intestinales y los mecanismos biológicos de mayor impacto con el compromiso intestinal en pacientes con diagnóstico EspA

4.2 Objetivos específicos.

- Identificar los mecanismos reportados que se relacionan con el cambio del microbiota intestinal en pacientes y modelos animales con EspA con el compromiso intestinal.
- Identificar los mecanismos reportados que se relacionan la respuesta inmunológica en sujetos y modelos animales con EspA con el compromiso intestinal.
- Identificar los mecanismos reportados que se relacionan la respuesta al tratamiento en sujetos y modelos animales con EspA con el compromiso intestinal.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Situación epidemiológica en Colombia

No se cuenta con información actualizada debido a la inexistencia de un registro y seguimiento de los pacientes con EspA a nivel nacional, a pesar de ello, Valle-Oñate *et al.* en el año 2011 reportaron 139 individuos con EspA de acuerdo con los criterios de la *European Spondylarthropathy Study Group* (ESSG), de los cuales el 60,0% presentó HLA-B27 positivo, a diferencia de reportes anteriores donde destacaba el HLA-B53 detectado en una mayor proporción, por lo que suponía una prevalencia diferente en Colombia a los genotipos comúnmente descritos a nivel mundial. Por tanto, se hace énfasis en la importancia de más estudios epidemiológicos a nivel nacional (24).

Publicaciones posteriores revelan la frecuencia de diferentes alelos implicados en la patogénesis de la EspA, cada uno realizado en zonas geográficas y poblaciones diferentes; el estudio realizado en la región noroccidental de Colombia arrojó una frecuencia del 50,0% para el alelo HLA-B27, el estudio realizado en la región andina y en los llanos orientales, evidencio una disminución drástica en la frecuencia, ya que fue de un 12,1% para el mismo alelo, siendo más significativo al evaluar una población mayor (25,26).

5.2 Espondiloartritis

La espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades que están estrechamente relacionadas al compartir mecanismos etiopatogénicos como la

presencia del antígeno leucocitario B27 (HLA-B27) y algunas manifestaciones clínicas o radiográficas, a pesar de ello, se presentan expresiones fenotípicas diferentes (6). El síntoma clínico más común es la presencia inflamación (13); y dependiendo del tipo de EspA que presente el paciente puede manifestar signos más específicos, tales como la entesitis, uveítis, psoriasis, afecciones en el tracto digestivo, entre otros (17,18).

Los subtipos de las EspA se pueden dividir en dos grandes grupos, lo que generan una clínica a nivel axial (EspAax) como la espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica, y las EspA con compromiso periférico (EspAp), como lo son la artritis psoriásica (APs), artritis reactiva (ARe) y, espondiloartritis indiferenciada (EspAi) y las espondiloartritis asociadas a EII (19,20).

Si bien la etiopatogenia de esta enfermedad se encuentra en discusión debido al carácter multifactorial en el que se involucran factores genéticos y ambientales (1), la literatura relata la presencia de tres teorías principales no excluyentes entre sí: la primera hipótesis hace referencia a un mimetismo entre el HLA-B27 y un patrón molecular microbiano aún no identificado, el cual puede desencadenar auto-reactividad e inflamación mediada por la activación de linfocitos T CD8+; la segunda hipótesis refiere a que las cadenas pesadas de HLA-B27 producen homodímeros que se expresan en la superficie celular, los cuales son capaces de activar la respuesta inmune y aumentar la producción de IL-17 (6); por último se sospecha de un plegamiento anómalo en las cadenas pesadas del HLA-B27, el

cual se puede llegar a acumular en el retículo endoplasmático, que en consecuencia genera un estrés intracelular, condición que activa respuestas a proteínas mal plegadas (UPR) lo que conlleva la activación del perfil proinflamatorio mediado por el eje IL-23/IL-17 (6).

Sin embargo, aunque estas sean de las teorías comúnmente mencionadas, en cada una de las patologías se ha descrito diferentes componentes genéticos que hacen parte de la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad, dentro de los cuales se han hallado genes que hacen parte del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), así como otros genes (21), por ejemplo el ERAP-1 y ERAP-2 en EA y EspAax, los cuales codifican una aminopeptidasa del retículo endoplasmático implicada en el procesamiento de antígenos por el HLA-B27 (22). ERAP-1 revela que puede afectar los mecanismos intracelulares a través de estrés del retículo endoplasmático que en consecuencia aumentan la producción IL-23 (23).

La sobreproducción de IL-23/IL-17 junto con el estrés biomecánico, activa las células T circulantes a la entesis (zona de unión entre hueso, ligamentos, tendones y demás estructuras colindantes), generando inflamación y desarrollo anómalo del tejido óseo, que puede estar relacionados con diversos factores. Esto es congruente con la presencia del antígeno HLA-B27, inflamación en el tracto gastrointestinal o afectaciones en la piel. Por otra parte, los elementos mencionados pueden generar un impacto mutuamente en un ciclo de

retroalimentación que extiende la duración de la inflamación, así proporcionando una explicación para la cronicidad de la enfermedad y su impacto sistémico (6).

5.3 Compromiso intestinal en pacientes con EspA

Se ha sugerido que el eje intestino-articulación tiene un efecto directo en la salud de los pacientes que cursan con alguna de las EspA (7), ya que diferentes autores refieren la presencia de manifestaciones gastrointestinales como distensión abdominal, dolor, diarrea, heces sanguinolentas entre otras, además de intolerancia a diferentes alimentos como vegetales o derivados animales (8,27). La sintomatología de los pacientes varía de acuerdo con factores genéticos (24,28). Como mencionan los reportes de inflamación intestinal y síntomas asociados al mismo han prevalecido duran el tiempo, sin embargo aunque se destaque la permeabilidad intestinal y la relevancia del sistema inmune no se cuenta con un modelo desarrollado que explique la relación intestino-articulación y la cronicidad de le EspA (7),

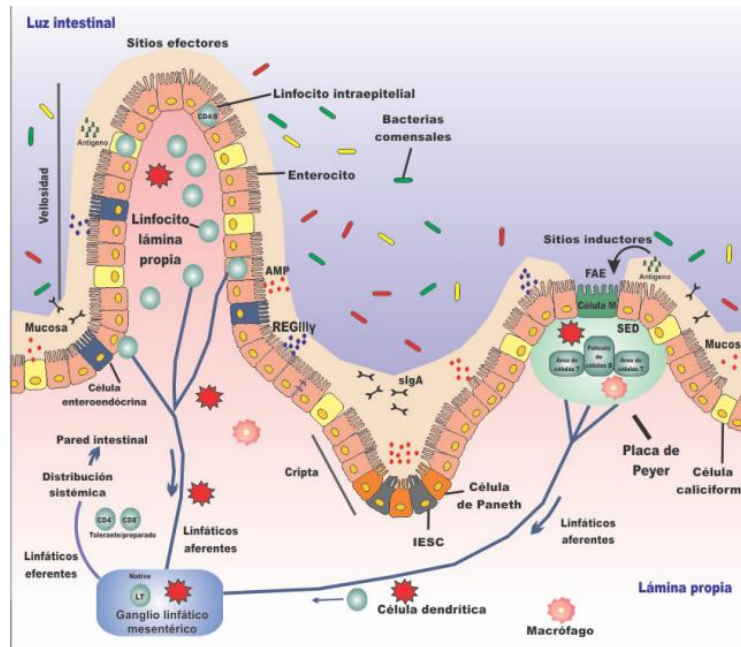
5.4 Respuesta inmune en mucosas

El tejido linfoide especializado en mucosas es conocido como MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), este está dividido de acuerdo a la región anatómica en la que se localiza, por ejemplo se encuentra el tejido linfoide asociado a intestino (GALT), el tejido linfoide asociado a nasofaringe (NALT), el tejido linfoide asociado a bronquios (BALT), el tejido linfoide asociado a conjuntiva (CALT), entre otros (25). Debido a la naturaleza de las mucosas, estas mantienen

una continua exposición a patógenos, por lo tanto, este debe contar con una compleja red integrada de tejidos, células linfoides y no linfoides, moléculas efectoras como anticuerpos, quimiocinas y citocinas, responsables de llevar a cabo la respuesta inmune innata y adquirida. Además, este sitio es el encargado de mediar las relaciones entre hospedador y microorganismos inofensivos (26).

La respuesta inmunológica inicia cuando las células M permiten la transcitosis de antígenos, con la finalidad de que las células presentadoras procesen los péptidos y activen la respuesta inmune por medio del CMH a los linfocitos T, estas células a su vez, activarán linfocitos vírgenes quienes se transformaran en células especializadas. La interacción antígeno-célula permitirá la transformación de IgA y la hipermutación de los linfocitos B en los centros germinales, las nuevas células migran desde los sitios inductivos a los ganglios linfáticos y posteriormente a los efectores donde generarán la producción de IgA en su forma dimérica o polimérica (26).

Para la producción de IgA secretora (SIgA) los dímeros de IgA se unen al receptor polimérico de inmunoglobulina (pIgR), localizado en células epiteliales que recubren tejidos glandulares o mucosos, una vez que la inmunoglobulina se localice en el citoplasma, la nueva región adicional (cadena polipeptídica) llamada componente secretor, se unirá y se estabiliza el complejo (29,30), posteriormente se localiza en el lumen de la cavidad y puede cumplir su función neutralizadora de patógenos o toxinas dentro del intestino (26).



Maris S. Representación esquemática del sistema inmunitario intestinal. [Imagen].Argentina: FCM científica, 2020

5.5 Respuesta inmune en mucosa intestinal en EspA

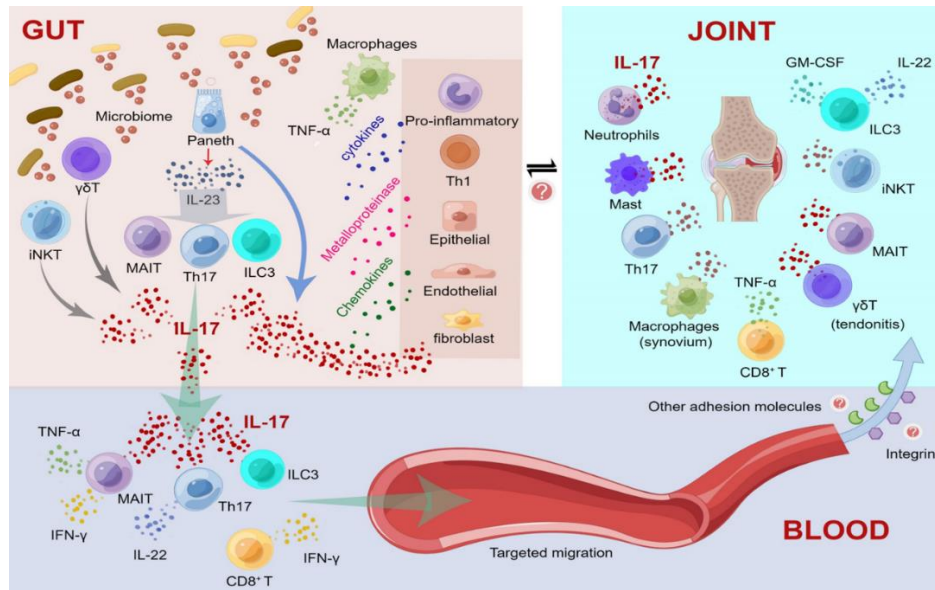
El tracto gastrointestinal es una mucosa que, por su naturaleza, continuamente interacciona con diferentes microorganismos, además esta en contacto con subproductos bacterianos tales como endotoxinas, fenoles, amoníaco e índoles (31). Dicha mucosa está constituida por una capa celular epitelial que hace parte de una red inmunológica de tejido linfoide, junto con componentes no inmunológicos. Estos elementos trabajan en conjunto para salvaguardar al organismo huésped de posibles amenazas de patógenos. Al mismo tiempo, también permiten que otros microorganismos coexistan dentro de la mucosa, contribuyendo de manera beneficiosa a las funciones primordiales del órgano, como la absorción y aprovechamiento de nutrientes (32,33).

El sistema inmune de la mucosa intestinal se localiza en diferentes sitios anatómicos en los que contactan el medio interno y externo; esta red inmunitaria se denomina gut associated lymphoid tissue (GALT), el cual es formado básicamente por linfocitos B, T y fagocitos que reconocen antígenos transportados a través del epitelio especializado que recubre folículos linfoides y/o placas de peyer (FAE del inglés *follicle associated epithelia*), por medio de esta interacción se coordinan la respuesta inmune celular y los demás componentes de la mucosa intestinal (31).

En pacientes con EspA se describe el aumento en la expresión del complejo E-cadherina/catenina junto con el incremento en la expresión de la molécula de adhesión E-cadherina en zonas con inflamación intestinal. Bajo este concepto junto con la sobreexpresión del receptor CD-163 en macrófagos y el ligando $\alpha E\beta 7$ la E-cadherina puede inducir cambios en la población linfocitaria de la mucosa intestinal (34).

Por otra parte, se ha propuesto que la ruptura de la barrera intestinal podría activar la primera línea de defensa del organismo, a partir de esto, los monocitos y las células Paneth expresan la Il-23, que a su vez activan las células Th17, las cuales son responsables de aumentar la producción de IL-17, TNF-alfa, entre otras citoquinas proinflamatorias. Parte de las células de la respuesta inmune innata generada, migran a través del torrente sanguíneo desde el intestino hasta la sinovial articular y la médula ósea, lo que polarizaría los macrófagos locales y

aumentaría la producción de IL-23, en estas zonas, de esta manera se perpetuaría la inflamación en los pacientes EspA (35).



Lyu X, Chen J, Gao X, Yang J. Front Cell Infect Microbiol. [Imagen]. 2022 Aug 22;12:973563.

5.6 Disbiosis

La disbiosis hace referencia a un desequilibrio en los filos bacterianos predominantes en el microbiota intestinal, esta modificación promueve un estado de enfermedad e inflamación en quien padece este cambio, dentro de las enfermedades con esta alteración se destacan la EII, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, entre otras (36). La disbiosis intestinal posee un componente inmunológico significativo, ya que este ejerce un control en la poblaciones que conviven en el sistema gastrointestinal, la pérdida o desequilibrio de alguno de estos permite el aumento de la población con la que interactúa, estos elementos van desde las glucoproteínas como la IgA hasta receptores como NOD2 o el

TLR5 quienes estimulan diferentes células y se generan diferentes interleucinas en cada caso, además como se menciona las poblaciones se desplazan y se genera un ambiente proinflamatorio (36). Otros factores endógenos como fármacos, el tipo de dieta, y la mucosa intestinal intervienen en los cambios poblacionales del intestino, por ende en cada patología intervienen algunos factores distintivos (36).

Según el conocimiento actual, se destaca la importancia crucial de los microorganismos comensales y un sistema inmunológico eficiente en el proceso de desarrollo de la autotolerancia, en caso de que se genere una perturbación en el equilibrio del microbiota, puede ocasionar alteraciones en el sistema inmunológico local y sabotear la capacidad del organismo para mantener la tolerancia. No está consolidado el mecanismo que explica la desregulación del sistema inmune, sin embargo la evidencia apunta a que la disbiosis es un factor fundamental en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, AR, y la EspA (37).

5.7 Tratamiento en pacientes con EspA

Los tratamientos indicados por la Asociación Colombiana de Reumatología en el año 2021 para pacientes con EspAax corresponde a anti-inflamatorios no esteroideos como primera opción, en caso de dolor residual se acompaña el tratamiento con acetaminofén u opioides, en fallo de la primera alternativa se suministra anti-TNF- α o un anti-IL-17A (17), sin embargo el suministro de los medicamentos no asegura una respuesta eficaz al tratamiento, ya que este se puede ver interferido por la actividad de la enfermedad, adherencia al tratamiento y la

aplicación de test como alternativa para valorar el cumplimiento terapéutico (38,39).

La asociación mencionada previamente indica Metotrexato o Sulfasalazina como primera opción, ante el fallo de esta terapéutica se indica anti TNF α , anti IL17A o anti IL-12-23, en caso de que se repita el fallo se puede probar un inhibidor JAK (18). Si los pacientes con EspAax no responden a 4 medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), con un intervalo de cada uno de al menos 3 semanas se pueden considerar como pacientes refractarios. Sin embargo en el caso de EspAp es menor la posibilidad de presentar EspAp refractaria debido a una mayor disponibilidad de medicamentos (40).

6. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en donde se aplicaron algunos criterios estándar para revisiones sistemáticas de acuerdo a las recomendaciones de la guía Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (41).

6.1.1. Criterios de elegibilidad

6.1.1.1. Criterios de inclusión

- Estudios en idioma: inglés o español disponibles en texto completo
- Población de estudio: Modelos animales o sujetos con EspA

- Tipos de estudios: Observacionales: Descriptivos (estudios transversales), Analíticos (estudios de casos y controles, cohortes prospectivos y retrospectivos), Estudios experimentales en animales.

6.1.1.2. Criterios de exclusión

Estudios en pacientes con EII o en pacientes con compromiso intestinal realizados en otras enfermedades reumáticas: Artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, entre otras, que no realicen comparación con un grupo con diagnóstico de EspA.

6.1.1.3. Fuentes de información

Bases de datos: Embase, PubMed, Scopus y Google Scholar.

6.1.1.4. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda genérica en las diferentes bases de datos sin restricción de tiempo con términos controlados (MeSH, Emtree, DeCS y lenguaje de término libre), así como el uso de tesauros (Anexo 1). Se estableció una estrategia de búsqueda combinando los conectores y términos clave para cada base de datos, (Anexo 2).

6.1.1.5. Selección de estudios

La búsqueda y selección de estudios comprendió de dos etapas, en la primera fase se realizó un tamizaje inicial según el título y resumen,

descartando aquellos que no cumplen con el criterio de elegibilidad según idioma y tipo de población.

6.1.1.6. Evaluación y análisis de datos

Los estudios recuperados mediante la estrategia de búsqueda y exclusión en función de títulos, resúmenes o ambos se agruparon y analizaron en una tabla de forma descriptiva. Cabe destacar que se clasificaron en dos grupos los artículos seleccionados para su posterior análisis: Estudios realizados con humanos y estudios realizados en modelos animales. Las variables a extraer son las siguientes variables:

- Tipo de estudio: Observacional/Experimental
- Año de publicación
- Población de estudio: Humanos/modelos animales con EspA
- Tipo de muestra
- Cohorte de pacientes
- Lugar del estudio (País)
- Técnica analítica empleada
- Relación de la teoría con el compromiso intestinal

Para el presente estudio no se realizó combinación estimada, dada la variabilidad de los resultados obtenidos a causa de una alta heterogeneidad.

7. RESULTADOS

Como se observa en la Figura N. 1 (41) se identificaron un total de 1556 publicaciones de diferentes bases de datos (PubMed, Embase, Scopus y Google Scholar) de los cuales 526 fueron eliminados por ser duplicados, posteriormente se descartaron los artículos que no cumplían con los criterios de elegibilidad como idioma, población descrita, título y resumen, en esta etapa se reconocieron como inviables 1006 artículos. De los 24 posibles textos elegidos se descartaron 12 debido a que son “publicaciones privadas” a lo que se refiere que el texto completo no está disponible para el público y 4 debido a que en la lectura del texto completo poseían una “población indiferenciada”, no se realizaba una correcta distinción de los pacientes con las diferentes patologías descritas en el mismo.

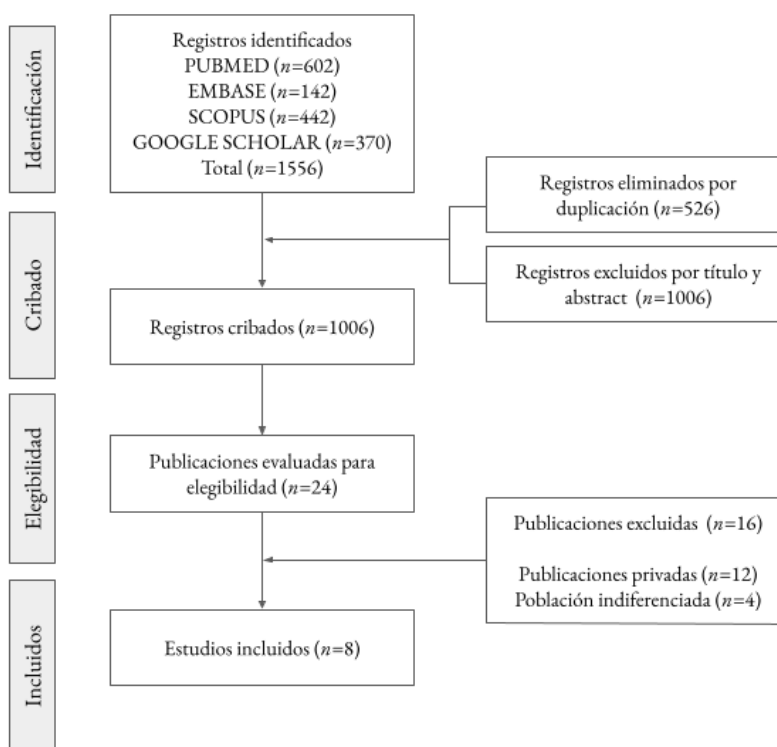


Figura N. 1 Diagrama de flujo de estudios identificados, excluidos e incluidos

7.1 Evaluación de la calidad metodológica

Los 8 artículos seleccionados se sometieron a una evaluación de calidad metodológica, los estudios humanos presentaron en su mayoría un riesgo de sesgo general moderado, ya que poseían uno de los siete ítems (sesgo por confusión) con la misma clasificación, se destaca que dos de los artículos de forma explícita mencionan el sesgo de su investigación; en el caso de Berland et al en el año 2023, identifica un factor de confusión debido a que una de las variables (medicamentos) afecta la composición de la microbiota intestinal, sin embargo en sus resultados no observan efectos significativos sobre la misma (41). Por otra parte Yin J et al 2020, reconocen un sesgo técnico y biológico que atraviesa todos los estudios que evalúan el microbioma intestinal, ya que la ubicación geográfica genera un impacto directo en las especies que cohabitan el intestino, lo que no permite replicar los resultados en otras poblaciones (42) .

Síntesis de resultados

Los resultados se clasificaron de acuerdo con el modelo de población estudiada, en otras palabras, se realizó una estratificación de los estudios en humanos (n=6) y en animales (n=3); el artículo publicado por Min HK et al., 2023 es expuesto en ambas secciones de acuerdo a las características intrínsecas del mismo, el resumen de los mismos se visualiza en la tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1. Características de estudios en humanos

Estudio	Tipo de Estudio	País	Pacientes con EspA	Controles sanos	Técnicas analíticas	Objetivos	Tipo de muestra	Resultados
Li Z 2017	Casos controles	Australia	69 personas con EA	79 personas	Secuenciación de inmunoprecipitación de cromatina, y secuenciación de ARN	Identificar por medio de métodos bioinformáticos los tipos de células que se asocian a la EA.	Células mononucleares de sangre periférica	Las regiones reguladas transcripcionalmente corresponden a monocitos, Linfocitos T CD4 + y CD8 + , NK, LT reg y Linfocitos B, provenientes de mucosas del intestino delgado, colon sigmoide y recto.
Berland M 2023	Casos controles	Francia	102 EspA	63 personas	Secuenciación del gen del ARN ribosomal 16S	Caracterizar la estructura del microbiota en pacientes con EspA. Investigar la relación entre la disbiosis, la actividad de la enfermedad y factores genéticos.	Materia fecal	Identificaron disbiosis en los pacientes, con predominio de la especie <i>Ruminococcus gnavus</i> y el dominio <i>Bacteroides spp.</i> Este despareamiento se correlaciona con cambios en las vías metabólicas. La presencia del HLA.B27 determina una reducción en la diversidad microbiana intestinal.
Yin J 2020	Casos controles	China	125 personas con EA	123 personas	Secuenciación aleatoria por medio del secuenciador Illumina HiSeq	Definir las características microbianas que impulsan la EspA. Examinar los efectos de la terapia Anti TNF sobre el microbioma de los pacientes.	Materia fecal	En los pacientes con EA se detecta una disbiosis marcada por abundancia en las especies de <i>Clostridium bolteae</i> , <i>Clostridium hatheway</i> entre otras, y por agotamiento <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Coprococcus come</i> , <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Roseburia inulinivorans</i> . El desequilibrio de los microorganismos impacta en las vías metabólicas empleadas por los mismos. El tratamiento Anti-TNF restaura de manera parcial el microbiota en estos pacientes
Zhou C 2020	Casos controles	China	85 personas con EA no tratados	62 personas	Secuenciación aleatoria	Proporcionar una comprensión profunda del microbiota	Materia fecal	Disbiosis por enriquecimiento bacteriano de <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides coprophilus</i> ,

					intestinal de la EA			<p><i>Eubacterium siraeum</i>, <i>Acidaminococcus fermentans</i> y <i>Prevotella copri</i> junto con una disminución de <i>Enterococo faecium</i>. El fármaco Anti-TNF restableció la abundancia de bacterias <i>Enterococo faecium</i> y <i>Prevotella copri</i>.</p>
<i>Manasson 2020</i>	Casos controles	Estados Unidos	15 personas con APs tratadas con TNFi 14 personas con APs tratadas con IL-17i	15 personas	Espectrometría de masas con cromatografía de gases (GC-MS) y espectrometría de masas con cromatografía líquida (LC-MS), RT-PCR, secuenciación de la región 16S y secuenciación aleatoria, adicionalmente realizó tinciones con hematoxilina y eosina y anticuerpos dirigidos	Caracterizar los efectos de las terapias biológicas sobre el microbioma intestinal en pacientes con APs/EspA	Materia fecal, biopsias, sangre periférica	<p>La disbiosis está marcada por una reducción en la abundancia del género <i>Bacteroides spp</i>, y un aumento en los órdenes Clostridiales y Erysipelotrichales.</p> <p>El tratamiento Anti-IL17 perturbó la abundancia del orden de los Clostridiales y de la especie <i>Candida albicans</i>. Estas alteraciones se correlacionan con cambios en las vías metabólicas, las citoquinas relacionadas con IL-23/Th17 y varios ácidos grasos.</p> <p>Las biopsias demuestran un aumento en las células productoras de IL-25/IL-17E y de las ILC2 post tratamiento con Anti-IL17.</p>
<i>Min HK 2023</i>	Casos controles	Corea	33 personas con EspAax	20 personas	Citometría de flujo, cultivo celular, ELISA y secuenciación de ARNr 16S.	Caracterizar el microbioma de los pacientes con EspAax. Identificar la asociación entre el microbiota intestinal y sus metabolitos, en la	Células mononucleares de sangre periférica humana y materia fecal	<p>Los pacientes con EspAax poseen una menor diversidad microbiana intestinal, con predominio de <i>Bacteroides spp</i> y <i>Streptococcus spp</i> y una disminución de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>. Los cambios microbianos disminuyeron los ácidos grasos de cadena corta como el butirato.</p>

Tabla 2. Características de estudios en modelos animales

<i>Estudio</i>	<i>Animales</i>	<i>Controles</i>	<i>Técnicas analíticas</i>	<i>Tipo de muestra</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Resultados</i>
<i>Hecquet S 2023</i>	75 ratas Lewis macho de seis semanas de edad	75 ratas Lewis macho de seis semanas de edad	Análisis radiológicos, tinciones histológicas, pruebas cuantitativas en tiempo real (RT-q)PCR y secuenciación de la región V3-V4 del ARNr 16S.	Sangre periférica, biopsias, extremidades, materia fecal	Estudiar la historia natural de la inflamación intestinal, y la disbiosis en un modelo de artritis reactiva en ratas inducida por adyuvantes	La fase preclínica se caracterizó por una disbiosis transitoria, además aumento del número de células T CD4 + y CD8 + en el íleon AIA el día 4 y el día 11
<i>Min HK 2023</i>	5 ratones SKG macho de doce semanas de edad	5 ratones SKG macho de doce semanas de edad	Inmunohistoquímica, citometría de flujo, cultivo celular, ELISA y secuenciación de ARNr 16S.	Biopsia y células del bazo	Identificar la asociación entre el microbiota intestinal y sus metabolitos, en la patogénesis de la EspA	De forma in-vitro la administración de Butirato o la inoculación de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> modula la respuesta inmune.
<i>Lefferts AR 2022</i>	5 ratones transgénicos KikGR, TNF Δ ARE/+	5 ratones transgénicos TNF +/+	Histología, citometría de flujo, secuenciación de ARNr 16S.	Tejido circundante de la zona de entesis y muestras de colon e íleon	Demostrar el tráfico intestinal de IEL de colon	Utilizando la transferencia de IEL magnéticamente aislados de donantes de TNF +/+ y TNF Δ ARE/+ a huéspedes Rag1 -/-, se confirma que los IEL pueden exacerbar los procesos inflamatorios en la articulación.

7.2 Estudios en humanos

Las investigaciones incluidas en humanos fueron desarrolladas en pacientes con EspA, como EA, APs y EspAax, los cuales fueron evaluados bajo los criterios modificados de

Nueva York, a excepción de los estudios publicados en el 2023 por Berland et al, y Min H et al, quienes utilizaron los criterios publicados por el grupo The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) (42,43). Las muestras empleadas fueron materia fecal (42–46), células mononucleares circulantes (42,47) y biopsias (46); cada uno de los estudios incluidos menciona el estado del tratamiento, en su mayoría, en un principio no han iniciado un régimen de medicamentos y no han ingerido antibióticos, de acuerdo a la metodología planteada en cada publicación con respecto al tiempo esta variable cambia.

Técnicas analíticas

Algunas de las técnicas analíticas mencionadas en la tabla N. 1 como secuenciación del ARN ribosomal (ARNr) 16S (42,43,46), el gen ITS1 y la secuenciación aleatoria (44,45) se emplearon con la finalidad de identificar que poblaciones bacterianas se habían aumentado o disminuido e identificar los metabolitos que están produciendo; para la determinación de las células implicadas en la patogénesis de la EspA emplearon técnicas bioinformáticas que recopilaban los datos epigenéticos y expresión de genes y/o proteínas (47); cada estudio realizó análisis adicionales, como radiografías para el análisis de la evolución de artritis inducida (48), tinciones especiales como inmunohistoquímica de tejidos o coloraciones histológicas, las cuales permiten la evaluación de expresiones de antígenos de células específicas; por otra parte metodologías como ELISA, GC-MS, LC-MS, RT-PCR permiten la medición específica de citoquinas, ácidos grasos, entre otros.

Disbiosis intestinal

El estudio realizado por Berland et al 2023, reporta que a mayor actividad de la enfermedad hay menor diversidad microbiana, además prevalece el dominio de *Bacterioides spp* en pacientes con EspA grave, el estudio taxonómico del mismo autor destaca el aumento y presencia de especies como *Ruminococcus gnavus*, *Parabacteroides spp*, *Erysipelatoclostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum* y *Clostridium bolteae* en comparación con los individuos sanos (43). Por el contrario Manasson et al en el 2020 describe una reducción en la abundancia de los *Bacteroides*, y un aumento en los órdenes Clostridiales y Erysipelotrichales, estos dos últimos coincidiendo con lo publicado por Berland et al 2023 (46). De igual manera Yin J et al 2020, identifico como especies de interés o indicadoras en individuos diagnosticados con EA, por abundancia *Clostridium bolteae*, *Clostridium hatheway* entre otras, y por agotamiento *Bifidobacterium adolescentis*, *Coprococcus come*, *Lachnospiraceae* y *Roseburia inulinivorans*, microorganismos prevalentes en los controles (44).

Zhou C et al en el 2020 reporta en pacientes con EA un enriquecimiento bacteriano de *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides coprophilus*, *Eubacterium siraeum*, *Acidaminococcus fermentans* y *Prevotella copri* junto con una disminución de *Enterococo faecium* (45). Min HK et al 2023, reporta que en los individuos con EspAax las familias predominantes son *Streptococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Veillonellaceae* y las especies con mayor abundancia correspondían a *Bacteroides spp* y *Streptococcus spp* (42).

Metabolitos y vías metabólicas alteradas

Funcionalmente la disbiosis que ocurre en los pacientes con EspA grave se correlaciona con el enriquecimiento de algunas vías metabólicas como lo demuestra Berland et al 2023, quienes detectaron un aumento en la actividad de las vías metabólicas que degradan aminoácidos como la alanina, prolina, glutamato, fenilalanina, cisteína, treonina, glutamina y tirosina, al igual que en la degradación de los glicanos que hacen parte de la mucina 2; junto con alteraciones de la vía del piruvato, la cual en pacientes con EspA se modula por parte del complejo piruvato deshidrogenasa, y en los controles sanos es por la enzima ferredoxina oxidoreductasa (43). Por otra parte en el 2020 Manasson et al señala que las vías metabólicas se alteran de acuerdo al tratamiento biológico recibido, los pacientes tratados con Anti-TNF se altera la vía metabólica de los nucleótidos, si son tratados con IL-17i se desregulaban las vías de las vitaminas, carbohidratos y aminoácidos como el triptófano, y de acuerdo a los órdenes presentes en el intestino se pueden generar metabolitos que se correlacionan de manera positiva y negativa a la patología, un ejemplo de esto es el género *Faecalibacterium spp* quien se le atribuye el ácido propiónico que se relaciona de manera positiva, y en su contra parte se encuentra el ácido octanoico (46).

Yin J et al 2020, demuestra que en aquellos pacientes con EA no tratados se ven alteradas nuevamente la vía de síntesis de la pared celular, aminoácidos, metabolitos y carbohidratos como el almidón; en el caso de la síntesis de aminoácidos no se ve únicamente alterada por la deficiencia de la enzima, sino por los genes que codifican este tipo de vías(44). Zhou C et al 2020, destaca que las vías metabólicas activas en pacientes

con EA son las involucradas con la degradación de glicosaminoglicanos, biosíntesis de lipopolisacáridos, la fosforilación oxidativa junto con la reducción de ácidos de cadena corta, el metabolismo del propionato y la vía metabólica del butanoato, quien es esencial para la generación de metabolitos antiinflamatorios (45). Al igual que los autores descritos anteriormente, Min H et al 2023, sugiere que la alteración de las vías metabólicas puedan desencadenar parte de la patogénesis de la EspAax mediante metabolitos que promueven un ambiente proinflamatorio; en el escrito mencionan la exacerbación de las vías de biosíntesis de lipopolisacáridos, glicoesfingolípidos glicosiltransferasas, ubiquinona y señalización de fosfatidilinositol, estas dos últimas hacen parte de la respuesta compensatoria al pertenecer a vías anti-inflamatorias (42).

Tratamientos farmacológicos y microbiota intestinal en EspA

Bajo un análisis de diversidad Berland et al 2023, apunta que en la APs la firma microbiana no se ve alterada por ningún tratamiento farmacológico otro estudio demuestra lo contrario al identificar que después del tratamiento con Anti IL-17 se redujo el orden de Clostridiales con una oposición y aumento del orden de los Bacteroidales, patrón que no se evidencio en el tratamiento con Anti-TNF, además de que las relaciones positivas entre bacterias se transformaron en negativas después del tratamiento con Anti-IL17 (46). Por otra parte el estudio llevado a cabo por Yin J et al 2020, sugiere que el tratamiento con Anti-TNF logra de manera parcial normalizar las bacterias que generan la disbiosis en los casos con EA, sin embargo, se menciona que no existe una diferencia estadística significativa entre los pacientes tratados y no tratados (44).

El artículo publicado por Zhou C et al 2020, menciona que después del tratamiento farmacológico con Anti-TNF logro restablecer la abundancia de bacterias como *Enterococo faecium* y *Prevotella copri* a comparación de aquellos pacientes tratados con AINE (45). Min H et al 2023, correlaciona que en los pacientes no tratados con Anti-TNF poseen un aumento positivo en la biosíntesis de fenilpropanoides, el metabolismo de la galactosa y un aumento en la vía de las pentosas fosfato, con respecto a aquellos tratados con el biológico mencionado (42).

HLA-B27

Berland realiza una comparación del microbioma en pacientes con EspA junto con controles, ambos grupos estratificados de acuerdo con su estado respecto al HLA-B27, sus resultados apuntan que la presencia HLA-B27 por si sola disminuye la riqueza microbiana tanto en pacientes con EspA como en los controles con HLA-B27 positivo (43). Yin J et al 2020, evaluó los péptidos microbianos que podían coincidir con los epítomos homólogos al HLA-B27, una vez identificados se demostró que los pacientes con EA poseían un enriquecimiento de estos péptidos, además de una alta diversidad de estos en comparación con los individuos sanos, en contraste con los pacientes tratados con Anti-TNF se redujo tanto la proporción como diversidad de estos, aunque se encuentra ligeramente aun aumentados respecto a los casos control (44). El mismo autor en un estudio preliminar, demuestra que las células CD8+ provenientes de un donante con HLA-B27 reaccionan ante múltiples péptidos conocidos, por el contrario, estas

respuestas no se evidenciaron en los donantes con al antígeno leucocitario negativo (44). De igual manera Zhou C et al 2020, reportó el mimetismo de tres péptidos bacterianos que estimulan células CD8 por medio del HLA-B27, el cual incrementa la producción de IFN- γ (45).

Marcas epigenéticas y su expresión celular

La investigación llevada a cabo por Li Z et al 2017, reconoce al menos 152 polimorfismos de nucleótido único (SNP) a partir de dos cohortes de loci asociados a EA y enfermedades similares (AS_GWS_40 y AS_cross_disease_114), de los cuales 14 se ubicaban en exones, de los cuales 11 pertenecen a un desequilibrio de ligamento. Los SNP asociados a la firma AS_GWS_40 se presentan principalmente en células intestinales y linfocitos T CD4, monocitos, linfocitos Th y NK, a la firma AS_cross_disease_114 se le asociaron con mayor proporción células intestinales, linfocitos B y linfocitos CD4, además se detectó una señal significativa de condrocitos en ambas firmas. Mediante bioinformática se señaló que los loci afectados por la firma AS_GWS_40 están involucrados en las vías que responden a estímulos de citocinas; los genes regulados negativamente por EA se asocian a linfocitos CD8 y NK, y respecto a los regulados positivamente se asocian a monocitos, de igual manera las proteínas reguladas por los genes asociados a las firmas realizan presencia en los tejidos gastrointestinales. De los 14 SNP asociados a loci, 7 de estos están implicados en vías intestinales relacionadas con microorganismos y de igual manera los 13 loci (TNFRSF1A, FOS, CARD9, LTBR, PTGER4, IRF5, IL27, ERAP1, NFKB1, IL6R, NOS2, IL10yTNFSF8) se correlacionan a EII (47).

Tratamientos emergentes

Bajo un cultivo de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EspA, al cual se le adicionó las bacterias *F. prausnitzii* productoras de butirato se observó la disminución de la población celular T CD4⁺ productoras de IL-17A⁺, y la proliferación de linfocitos T Foxp3 junto con el aumento de IL-10, en otras palabras los ácidos grasos de cadena corta como el butirato poseen una función inmunomoduladora, ya que su presencia aumenta el número de linfocitos reguladores y disminuye los linfocitos ayudares, quienes exacerban la respuesta inmune (42).

Estudios en animales

Las investigaciones seleccionadas en la presente revisión se llevaron a cabo en ratones y ratas, sin embargo, cada grupo de investigación indujeron la espondiloartritis mediante metodologías diferentes, dentro de las que se incluyen la introducción de *Mycobacterium butyricum* inactivo, suspendido en el adyuvante incompleto de Freund (48), inyecciones de glucosa β -(1,3), o también llamado sustancia curdlan, el cual es generado por la bacteria *Alcaligenes faecalis* var. *Myxogenes* (42), y un modelo murino de ratones TNF Δ ARE/+ Rag1 -/ junto con el adyuvante completo de Freund (49); las investigaciones coinciden en el análisis de diferentes tejidos de los individuos, junto con muestras adicionales como materia fecal, sangre periférica o células con características predefinidas.

Técnicas analíticas

Los aspectos histopatológicos como la inflamación, infiltración celular, pérdida de cartílago, destrucción ósea, puntuaciones núcleo puntoso, entre otras características fueron evaluadas por medio de tinciones con hematoxilina eosina y safranina, y/o inmunohistoquímica dirigida a diferentes antígenos particulares de cada una de las investigaciones (42,48,49). De acuerdo con el estudio se encuentran pruebas adicionales como radiografías, análisis de sangre para la evaluación de niveles plasmáticos de zonulina y proteína transportadora de ácidos grasos intestinales, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, inmunoensayos como ELISA (48), citometría de flujo, cultivo celulares (42,49) y secuenciación de ARNr 16s (42).

Características clínicas

Hecquet S et al 2023, observa una disminución de peso en las ratas con inducción de artritis desde una fase preclínica, después de esto los murinos empiezan a desarrollar síntomas como inflamación y daños radiográficos en sus extremidades, los cuales respecto al tiempo se agravaron; de forma paralela, durante la fase preclínica mediante la cuantificación de ARNm se detectó niveles significativamente mayores de IL-8, IL-33, IL-17A y zonulina respecto a los controles, esto concordando con una inflamación ileal precoz, por otra parte el análisis inmunohistoquímico apunta que en el mismo periodo existe un aumento de linfocitos T CD3+, CD8+ y CD4+; en el inicio de los signos y síntomas de la enfermedad se mantiene elevado el conteo de los linfocitos mencionados a excepción de las células T CD3+, junto con la elevación de la IL-8, TNF- α e IL-23p19, finalmente en la fase aguda de la enfermedad los linfocitos CD3+ disminuyeron y el

conteo de las de más células no presento cambios significativos respecto a los controles (48).

Disbiosis y permeabilidad intestinal en modelos animales

Durante la fase preclínica, los ratones que poseían la inducción de artritis generaron una disbiosis transitoria a causa de un aumento de la proporción del orden Clostridiales y una disminución de los órdenes Bacteroidales y de los Coriobacteriales, esto correlacionado con el aumento de los niveles plasmáticos de iFAB, los cuales evaluaban la integridad intestinal, además de un aumento significativo en las células CD14 circulantes, sin embargo los niveles de lipopolisacáridos, TLR-4 y el análisis de los ganglios linfáticos mesentéricos no difirieron entre el grupo con artritis y el grupo control, por lo tanto, no se logró corroborar una translocación microbiana digestiva ni una correlación entre la concentración de zonulina, lipopolisacáridos, CD14, con la artritis o la puntuación de la patología (48).

Del intestino a la articulación, células T del epitelio del colon exacerbaban la inflamación en modelos animales de EspA. Lefferts A et al 2022, comprobó un tráfico sistémico de linfocitos T del epitelio del colon hacia las articulaciones mediante células fotoetiquetadas de ratones TNF Δ ARE/+, aunque la migración de las células señaladas se expresó en diferentes zonas del cuerpo, tales como piel, pulmones e hígado, con una fuerte presencia intravascularmente (49). Este hallazgo se corroboró mediante el bloque del tráfico sistémico de las mismas células y mediante un modelo acompañado por

inflamación articular aguda, en el primer caso se determinó una disminución no significativa de las células de interés, y en la segunda parte se establece que la migración de las células es independiente de signos articulares, señalando así que las células T del epitelio del colon hacen parte de la inmunovigilancia homeostática del tracto digestivo (49).

El potencial inflamatorio de estas células fue cuantificado por medio de citometría de flujo al comparar la producción de interleucinas de los diferentes grupos de estudio, de forma significativa los ratones con la estimulación de las células T del epitelio del colon produjeron una mayor cantidad de TNF, lo que se puede interpretar como una capacidad proinflamatoria de las células T del epitelio del colon que permanecen en circulación. Se aclara que ante cualquier lesión en la zona de entesis hay un reclutamiento de células inmunes del intestino, pero a pesar de ello en el modelo animal con artritis se generó una producción local de TNF e IL-17A. Bajo otro experimento en el que se transferían las células de interés a ratones Rag1 -/- se corroboró que estas células por si solas no generan la patología o afecciones articulares, sin embargo, en los modelos que por sus características poseían la patología o un perfil proinflamatorio la misma la presencia de estas células causaban una exacerbación y un peor pronóstico de la enfermedad (49).

Respuesta al tratamiento

Lo publicado por Min HK et al 2023, evalúa en un modelo animal los efectos antiartríticos de una molécula, en este caso el butirato, el diseño metodológico consta con

dos grupos, el primero son ratones SKG inmunizados con Curdlan, y el segundo posee la característica adicional de ser tratados con butirato, las tinciones histopatológicas tanto de articulaciones como de columna identifican que el sector tratado poseen una disminución en los signos artríticos como la inflamación, la destrucción del cartílago y/o la estructura ósea, además de una conservación del núcleo pulposo y del anillo fibroso de la medula ósea, y en los tejidos sinoviales mediante técnicas inmunohistoquímicas y por medio de análisis de deconvolución de color en imagen, se cuantificó una menor cantidad de IL-1 β , IL-17 e TNF- α , en el grupo tratado, finalmente la citometría de flujo de los esplenocitos extraídos de ambos grupos demostró una reducción en la población de linfocitos T (IL-17A+ CD4+) y un aumento de células Tregs (CD4+ CD25+ FOXP3+) en aquellos tratados con la molécula mencionada (42).

Por otra parte uno de los artículos trata a los ratones con antibióticos de amplio espectro ya que el modelo animal empleado (ratones TNF Δ ARE/+) requieren de la presencia de microorganismos en su sistema digestivo, ya que libre de estos no desarrollan ileitis, como resultado se obtuvo la disminución de la patología a nivel intestinal y articular, posteriormente se realizó un nuevo experimento en el que se incluyó las células migratoria de colon y se observó que en aquellos ratones tratados con antibióticos redujeron el número de linfocitos CD4+ en el epitelio intestinal y las células restantes redujeron la generación de TNF e IL-17A, a partir de esto se identifica la interacción entre microbiota y células transitorias, las cuales son capaces de aumentar la inflamación articular, lo que sugiere la antibioticoterapia dirigida al intestino puede mejorar la salud de los pacientes con EspA (46).

8. DISCUSIÓN

Esta revisión tuvo por objetivo analizar la evidencia científica existente relacionada con alteraciones intestinales en pacientes con diagnóstico EspA por medio de la identificación de los mecanismos biológicos de mayor impacto con el compromiso intestinal. Los estudios realizados tanto en humanos como en modelos animales coinciden que el microbioma intestinal tiene una relación con el desarrollo de la EspA, a pesar de ello se requiere de relaciones microbianas celulares y genéticas que son discutidas en el presente texto.

Cinco de los artículos seleccionados en humanos y un artículo en modelo murino de la presente revisión literaria demuestran una disbiosis o alteración en los dominios y especies taxonómicas presentes en el sistema digestivo, como signo de una afectación intestinal en los pacientes con algún tipo de espondiloartropatía, las especies notificadas ya sea por enriquecimiento o disminución no coinciden en la totalidad de publicaciones, en ejemplo de esto se refleja en el orden de los Bacteroidales, ya que Berland et al 2023 y Zhou año, evidenciaron un enriquecimiento de estas bacterias en los pacientes con EspA respecto a sus individuos control, en contra posición Manasson et al 2020 y Hecquet S et al 2023, reconocen el descenso de la población intestinal bacteriana mencionada en los individuos con APs y ratones respectivamente (44, 45, 47). Un estudio con una mayor diversidad de población con EspA llevado a cabo en el 2019 corrobora que el género *Bacteroides spp*, junto con otros tres (*Eubacterium spp*, *Ruminococcus spp* y *Lachnospira spp*) se disminuye en los pacientes con EspA (50), sin embargo en el 2020

Huang RY et al 2020, argumenta el aumento de la especie *Bacteroides nordii* en el perfil microbiano de pacientes con EA (51).

De la literatura consultada tanto Manasson et al 2020, como Yin J et al 2020 y Hecquet S et al 2023, manifiestan el aumento del orden de los Clostridiales, no obstante el orden no se refleja o menciona en los estudios comparativos de la revisión literaria, esta misma situación se presenta con las bacterias *Erysipelotrichale spp*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Coprococcus spp*, *Staphylococcus spp*, Coriobacteriales entre otros, abonado con las discrepancia en los microorganismos Bacteroidales, es factible que factores como la dieta, y el acceso a la misma interfieren en la composición microbiana y en sus vías metabólicas (52), por ende los resultados de las bacterias que se enriquecieron o disminuyeron en la disbiosis asociada a EspA es heterogénea.

Partiendo de que el microbiota intestinal posee funciones metabólicas, como la fermentación de hidratos de carbono los cuales, al transformarse en ácidos grasos de cadena corta, son fuente de energía celular, también se ven implicados en la producción de vitaminas y en procesos homeostáticos, en los que si se irrumpe el equilibrio se puede dar paso a una deregulación inmune, lo cual puede verse implicado en la aparición de diferentes enfermedades inflamatorias o autoinmunes (53). Como se describe en los resultados hay una exacerbación de la respuesta inmune visualizada en síntomas más graves o severos a causa de un desplazamiento del microbiota intestinal, que en consecuencia alteran las vías metabólicas, las enzimas que interfieren en el proceso y los subproductos de estas. De los metabolitos y vías alteradas se destaca alteraciones en la síntesis y degradación de aminoácidos como el triptófano, el metabolismo de la pared

celular, aumento en la biosíntesis de lipopolisacáridos, degradación de glicosaminoglicanos, aumento en la fosforilación oxidativa, reducción de ácidos de cadena corta, alteración en el metabolismo del propionato y la vía metabólica del butanoato. Estos datos se pueden comparar y correlacionar con EII, ya que dentro de su fisiopatología se encuentra como un factor fundamental cambios funcionales en la microbiota intestinal en consecuencia de una disbiosis, ambas enfermedades poseen vías metabólicas alteradas, coinciden en la disminución de metabolismo de aminoácidos y síntesis de butirato, factores que pueden conducir a una inflamación intestinal a causa de una deregulación inmunológico intestinal, correlacionada con los datos mencionados (54).

La terapia dirigida a EspA comprende tanto tratamiento farmacológico como mejora de hábitos de vida saludable, que incluye el mantenimiento de peso, actividad física regular y el abandono del tabaquismo, dependiendo de la respuesta y la remisión de la enfermedad se modifica tratamiento farmacológico, este puede variar desde el uso de AINES, fármacos modificadores de la enfermedad tanto convencionales, como biológicos y el uso de corticoides (55). Algunos de los experimentos de la presente revisión evaluaron el impacto de las terapias biológicas (anti-IL-17 y anti-TNF) sobre el microbiota de individuos con EspA, Berland et al 2023, Manasson et al 2020, Yin J et al 2020, Zhou C et al 2020 y Min HK et al 2023, concuerda que el tratamiento con Anti-TNF generan cambios positivos en el intestino al regular de forma parcial los microorganismos presentes, de acuerdo con el estudio el resultado fue más significativo (42–46). Un hallazgo similar se encuentra en la enfermedad de Crohn, la cual se caracteriza por una disbiosis intestinal y una restauración del microbioma posterior al

tratamiento anti-TNF (56). Sin embargo el estudio desarrollado por Berland et al 2023, difieren al no identificar un cambio significativo en la comunidad de microorganismos residentes del intestino de los individuos en su investigación (43), esta discrepancia puede ser consecuencia de un diseño metodológico impreciso, ya que no hubo una exclusión de participantes de acuerdo a su estado de tratamiento, adicionalmente no se evalúa verdaderamente el cambio o no en la microbiota antes y después del consumo de medicamentos, su análisis fue estadístico y probablemente no representa de forma adecuada el plausible cambio de la microbiota intestinal en pacientes con EspA en consecuencia del tratamiento farmacológico.

Uno de los factores genéticos más importantes en la EspA es el HLA-B27, el cual de acuerdo a la patología poseen un porcentaje de presencia diferente, no es muy claro el papel puntual que representa este gen en la enfermedad pero se teoriza que puede ser la clave para la activación de la respuesta inmune desde el intestino a causa de un mimetismo molecular, la producción de homodímeros de la cadena pesada, que serían expresados en la superficie celular e interactuarían con células de la respuesta inmune y/o se genera un plegamiento anómalo de las cadenas pesadas en RE, para su posterior acumulación, estrés intracelular autofagia y activación de vía IL-23/IL-17 y otras citocinas proinflamatorias (57). Los resultados de esta investigación se asocian de una manera peculiar a la primera teoría mencionada, ya que primero se asocia la presencia del HLA-B27 a una menor diversidad microbiana y en pacientes con EspA se agudiza ese estado, por otra parte Yin J et al 2020, evalúa en aquella disbiosis la presencia de péptidos microbianos homólogos al HLA-B27, como resultado en los pacientes con EA existe la presencia de los mencionados en una proporción significativa respecto a los

casos controles, teoría respaldada por los resultados de Zhou C et al 2020, quien identificó tres péptidos homólogos que además estimulaban la respuesta de células CD8⁺ (44,45). No se han realizado estudios completamente similares, sin embargo, se ha descrito la importancia de la eubiosis para la homeostasia de la respuesta inmune en las enfermedades inflamatorias (58).

Aunque el HLA-B27 es el alelo más destacado dentro de las espondiloartropatías se ha requerido de estudios más detallados y amplios que asocien nuevos genes e interacciones que permitan explicar los mecanismos necesarios para el desarrollo de dicha enfermedad. Li Z et al 2017, en su investigación arrojó tanto genes como probables células implicadas en la patogénesis de las EspA (47), las células Th17 y mastocitos se han determinado tanto en el estudio mencionado como por otros autores (59,60). No se han realizado estudio macro con los cuales se pueda comparar el presente, sin embargo, se destaca la fuerte presencia de células inmunes del intestino que se pueden llegar a correlacionar con la patología y la sobreproducción de citoquinas que generan el perfil inflamatorio intestinal y extraintestinal.

La disbiosis apunta a ser parte fundamental en la patogenia de la EspA, sin embargo, un factor indispensable son las células que interactúan con los microorganismos y son las encargadas de activar las vías pro-inflamatorias en todo el cuerpo, una de las investigaciones apunta a que el común denominador de la relación disbiosis, inflamación y artropatía es causado por linfocitos T del epitelio del colon, ya que en el modelo murino experimental las células de esta índole fueron las encargadas de la producción de IL-17A, TNF y la migración de las mismas, dando por resultado una afectación

extraintestinal a causa de una deregulación en la hemostasia intestinal y las interacciones celulares ocurridas en este órgano (49). El hallazgo se puede correlacionar con lo ocurrido en la EII, donde células epiteliales del intestino activan las linfocitos T CD4+ circulantes y en consecuencia se segrega de forma significativa IFN- γ , que se refleja en un estado de inflamación incontrolado (61).

Uno de los estudios expuestos en la revisión postula a los ácidos grasos de cadena corta, específicamente el butirato como un inmunomodulador de la respuesta inmune intestinal, esto debido a que es un subproducto del metabolismo de la bacteria *F. prausnitzii*, el cual es asociado a un perfil microbiano de individuos sanos, tanto el modelo animal como el celular demostraron una reducción en la población de linfocitos T (IL-17A+ CD4+) y un aumento de células Tregs (CD4+ CD25+ FOXP3+), en otras palabras la recuperación de las poblaciones microbianas intestinales permiten el cambio del sistema inmune de un perfil inflamatorio a uno antiinflamatorio(42). La literatura corrobora que este metabolito puede revertir la disbiosis intestinal (62), ya que el butirato mediante un acción epigenética limita la producción de IL-12b y aumenta la producción de IL-10 (63), dato que concuerda con el aumento de concentración de IL-10 en el modelo celular planteado por el mismo investigador (42). Este hallazgo abre una nueva línea de investigación de nuevas terapias que permitan la recuperación de la eubiosis en pacientes con EspA a través de productos microbianos, con la finalidad de modular la respuesta inmune desde el intestino en pacientes con patologías inflamatorias como la EspA.

Leffers et al 2022, bajo los hallazgos de disbiosis y tráfico sistémico de linfocitos T del epitelio del colon hacia las articulaciones en un modelo animal, se suministra antibióticos

de amplio espectro a los mismos, los resultados demostraron una reducción en el número de linfocitos CD4+ del epitelio intestinal y una disminución en las concentraciones de TNF e IL-17A, lo que sugiere que las células transitorias exacerbaban la patología y modulan el sistema inmune a un perfil proinflamatorio (49). Antibióticos como la fluoroquinolona moxifloxacina han sido empleados en el tratamiento de EA, debido a que se ha informado una probable inducción de EA por enterobacterias, los resultados indican que al igual que en el modelo animal este tratamiento posee efectos inmunomoduladores (64). Se recomienda la ampliación de esta posible herramienta terapéutica, ya que se debe descartar efectos secundarios graves a largo plazo además de que es necesario precisar el cambio taxonómico en las poblaciones bacterianas del intestino.

9. CONCLUSION

La disbiosis intestinal en pacientes con EspA se ha reportado alrededor del mundo, aunque sus características dependen de situaciones geográficas, dietéticas y diferentes circunstancias que determinan el microbioma intestinal, a pesar de estas diferencias significativas en la comparación de las diferentes especies enriquecidas o disminuidas entre artículos, se destaca su fuerte relación con un perfil proinflamatorio, al que se le abona cambios en los metabolitos y mimetismo de los microorganismos con el HLA-B27, que dan por resultado una interacción con los linfocitos T intestinales, que marcan tanto una inflamación intestinal como sistémica al migrar por los diferentes órganos.

Los múltiples hallazgos de las investigaciones seleccionadas abren posibilidades de nuevas terapias a través del intestino, además de la evaluación de la terapéutica actual,

ya que algunos medicamentos como los Anti Il-17A puede que no sean los más óptimos para los pacientes, si tenemos en cuenta la capacidad inmunomodulador de la microbiota junto con el intestino.

10. REFERENCIAS.

1. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules* [Internet]. 2020;10(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588965/>
2. Castro-Santos P, Gutiérrez MA, Díaz-Peña R. Genética, HLA-B27 y espondilitis anquilosante: 40 años. *Rev Med Chil* [Internet]. 2014 Sep;142(9):1165–73. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000900011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018 May;48(5):e12913. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12913>
4. Ashrafi M, Ermann J, Weisman M. Spondyloarthritis evolution: what is in your history? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2020;32(4):321–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453039/>
5. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* [Internet]. 2011;18(377):2127–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684383/>
6. Valero M, Teran M, Blanco B, Bachiller J, Revenga M. Espondiloartritis Spondyloarthritis. *ELSEVIER* [Internet]. 2021;13(29):1599–610. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221000706>

7. Romero-Sánchez C, Bautista-Molano W, Parra V, De Avila J, Rueda JC, Bello-Gualtero JM, et al. Gastrointestinal Symptoms and Elevated Levels of Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Associated with Higher Disease Activity in Colombian Patients with Spondyloarthritis. *Int J Rheumatol* [Internet]. 2017;2017:1–8. Available from:
<https://www.hindawi.com/journals/ijr/2017/4029584/>
8. Sundström B, Wållberg-Jonsson S, Johansson G. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 Jan 27;30(1):71–6. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s10067-010-1625-x>
9. Arias I, Herrera D, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, De Avila J, Salas-Cuestas F, et al. Increasing of SIgA serum levels may reflect subclinical intestinal involvement in non-radiographic axial and peripheral spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021 Apr 2;40(4):1343–51. Available from:
<https://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05369-w>
10. Gracey E, Vereecke L, McGovern D, Fröhling M, Schett G, Danese S, et al. Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(8):415–33. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661321/>
11. So J, Lai-Shan T. Gut Microbiome and Its Interaction with Immune System in Spondyloarthritis. *Microorganisms* [Internet]. 2020;8. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694200/>
12. Bazin T, Hooks KB, Barnetche T, Truchetet M-E, Enaud R, Richez C, et al.

Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Apr 3;8(1):5446. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23571-4>

13. Salas-Cuestas F, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, Arias I, Castillo DM, Chila-Moreno L, et al. Higher Levels of Secretory IgA Are Associated with Low Disease Activity Index in Patients with Reactive Arthritis and Undifferentiated Spondyloarthritis. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Apr 27;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00476/full>
14. Wu B, Nakamura A. Deep Insight into the Role of MIF in Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2022;24:269–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809213/>
15. Napier RJ, Lee EJ, Vance EE, Snow PE, Samson KA, Dawson CE, et al. Nod2 deficiency augments Th17 responses and exacerbates autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2018;201(7):1889–98.
16. Chimeti M, Perricone C, Novelli L, Dimitrios B, Conigliaro P, Perricone R. Interaction between microbiome and host genetics in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(3):276–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378263/>
17. Bautista-Molano W, Saldarriaga-Rivera LM, Junca-Ramírez A, Fernández-Aldana AR, Fernández-Ávila DG, Jaimes DA, et al. Guía de práctica clínica 2021 para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con espondiloartritis axial. Asociación Colombiana de Reumatología. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2022 Apr;18(4):191–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X21002242>

18. Saldarriaga-Rivera LM, Bautista-Molano W, Junca-Ramírez A, Fernández-Aldana AR, Fernández-Ávila DG, Jaimes DA, et al. Guía de práctica clínica 2021 para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de pacientes con espondiloartritis periférica. Asociación Colombiana de Reumatología. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2022 Jan;18(1):5–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X21002230>
19. Zhuravleva M, Trandem K, D Sun P. Structural implications of Siglec-5-mediated sialoglycan recognition. *J Mol Biol* [Internet]. 2008;11(375):437–347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18022638/>
20. De Avila J, Velandia-Romero M, Perdomo S, Castellanos J, Ramos-Casallas A, Acero-M D, et al. Co-expression of CD71/Dectin 1 receptors on the gut tissue from Spondyloarthritis patients is associated with gut inflammation and high activity of disease. *J clin rheumatol*. 2022;28(S1):S1–95.
21. Wang J, Xue Y, Zhou L. Comparison of immune cells and diagnostic markers between spondyloarthritis and rheumatoid arthritis by bioinformatics analysis. *J Transl Med* [Internet]. 2022 Dec 4;20(1):196. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03390-y>
22. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2019 Oct 11;21(10):58. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-019-0856-3>
23. Rahmawati LD, Soeroso J, Aryati. The roles of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP 1) gene in axial spondyloarthritis Indonesian adults. *Ann Med Surg* [Internet]. 2022 May;77. Available from: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2022.103675>

24. Valle-Oñate R, Candia L, Romero-Sánchez C, Santos-Moreno P, Reyes E, Iglesias-Gamarra A, et al. Epidemiology of Spondyloarthritis in Colombia. *Am J Med Sci* [Internet]. 2011 Apr;341(4):293–4. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915313227>
25. Romero-Sanchez C, Chila-Moreno L, Gómez A, Casas G MC, Bautista-Molano W, Briceño I, et al. The Frequency of HLA-B27 in a Colombian Population with Signs of Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2018 Oct 11;14(3):246–50. Available from: <http://www.eurekaselect.com/151184/article>
26. Velásquez EP, Quintero JC, Aristizábal BH, Rincón OL, Velásquez CJ, Pinto LF, et al. Frecuencia de alelos HLA de clase I y II en una cohorte de pacientes con espondiloartritis provenientes del noroccidente colombiano. *Rev SciELO* [Internet]. 2012;32(1). Available from:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572012000100006
27. Gracey E, Vereecke L, McGovern D. Revisiting the gut–joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16:415–33. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41584-020-0454-9>
28. Consorcio Internacional de Genética de la Espondilitis Anquilosante (IGAS), Adrian Cortes , 1 Johanna Hadler , 1 Jenny P Pointon , 2 Philip C Robinson , 1 Tugce Karaderi , 2 Paul Leo , 1 Katie Cremin , 1 Karena Pryce , 1 Jessica Harris , 1 Seunghun lee , 2 y Matthew A Brown 1. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Jul 9;45(7):730–8. Available from:
<http://www.nature.com/articles/ng.2667>

29. Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 Jan 8;2020:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/2032057/>
30. Kaetzel CS, Mestecky J, Johansen F-E. Two Cells, One Antibody: The Discovery of the Cellular Origins and Transport of Secretory IgA. *J Immunol* [Internet]. 2017 Mar 1;198(5):1765–7. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/198/5/1765/102767/Two-Cells-One-Antibody-The-Discovery-of-the>
31. Collantes-Estevez E. En la génesis: El intestino en la patogenia de las espondiloartritis. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2007;3:29–32. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-en-genesis-el-intestino-patogenia-articulo-13108159>
32. Escalona Z, Álvarez B, Uenishi H, Toki D, Yuste M, Revilla C, et al. Molecular characterization and expression of porcine Siglec-5. *Dev Comp Immunol* [Internet]. 2014;44(1):206–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382335/>
33. Vuchkovska A, Glanville DG, Scurti GM, Nishimura MI, White P, Uljasz AT, et al. Siglec-5 is an inhibitory immune checkpoint molecule for human T cells. *Immunology* [Internet]. 2022;166(2):238–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.13470>
34. Suárez Martín R, Martínez Larrarte J, Molinero Rodríguez C, Prada Dinorah H. Relación del intestino con la Espondilitis Anquilosante y otras espondiloartritis. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2011;13(17). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubreu/cre-2011/cre1117e.pdf>
35. Nordström T, Mover E, Olin AI, Ali SR, Nizet V, Varki A, et al. Human Siglec-5

- Inhibitory Receptor and Immunoglobulin A (IgA) Have Separate Binding Sites in Streptococcal β Protein. *J Biol Chem* [Internet]. 2011 Sep;286(39):33981–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820739451>
36. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017 Aug 28;74(16):2959–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-017-2509-x>
37. Jiao Y, Wu L, Huntington ND, Zhang X. Crosstalk Between Gut Microbiota and Innate Immunity and Its Implication in Autoimmune Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Feb 21;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00282/full>
38. Capelusnik D, Schneeberger E, Oviedo L, Gutiérrez J, Citera G. Preferencias del tratamiento en pacientes con Espondiloartritis axial. *Rev argentina reumatologia* [Internet]. 2020;31(3). Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2362-36752020000300003
39. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria* [Internet]. 2008 Aug;40(8):413–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0212656708720766>
40. Zarco P. Valoración de la actividad, respuesta al tratamiento y criterios de refractariedad en espondiloartropatías. *Unidad Reumatol Fund Hosp Alcorcón* [Internet]. 2001;28(9):387–94. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-valoracion-actividad-respuesta-al-tratamiento-13024666>

41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 Sep;74(9):790–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893221002748>
42. Min HK, Na HS, Jhun J, Lee S-Y, Choi SS, Park GE, et al. Identification of gut dysbiosis in axial spondyloarthritis patients and improvement of experimental ankylosing spondyloarthritis by microbiome-derived butyrate with immune-modulating function. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Apr 18;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1096565/full>
43. Berland M, Meslier V, Berreira Ibraim S, Le Chatelier E, Pons N, Maziers N, et al. Both Disease Activity and HLA–B27 Status Are Associated With Gut Microbiome Dysbiosis in Spondyloarthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2023 Jan 19;75(1):41–52. Available from: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42289>
44. Yin J, Sternes PR, Wang M, Song J, Morrison M, Li T, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jan;79(1):132–40. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-215763>
45. Zhou C, Zhao H, Xiao X, Chen B, Guo R, Wang Q, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 Feb;107:102360. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841119306377>
46. Manasson J, Wallach DS, Guggino G, Stapylton M, Badri MH, Solomon G, et al.

Interleukin-17 Inhibition in Spondyloarthritis Is Associated With Subclinical Gut Microbiome Perturbations and a Distinctive Interleukin-25–Driven Intestinal Inflammation. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Apr 12;72(4):645–57. Available from: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41169>

47. Li Z, Haynes K, Pennisi DJ, Anderson LK, Song X, Thomas GP, et al. Epigenetic and gene expression analysis of ankylosing spondylitis-associated loci implicate immune cells and the gut in the disease pathogenesis. *Genes Immun* [Internet]. 2017 Sep 15;18(3):135–43. Available from: <https://www.nature.com/articles/gene201711>
48. Hecquet S, Totoson P, Martin H, Algros M-P, Saas P, Pais-de-Barros J-P, et al. Increased gut permeability and intestinal inflammation precede arthritis onset in the adjuvant-induced model of arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2023 Jun 6;25(1):95. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-023-03069-9>
49. Lefferts AR, Norman E, Claypool DJ, Kantheti U, Kuhn KA. Cytokine competent gut-joint migratory T Cells contribute to inflammation in the joint. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Sep 7;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.932393/full>
50. Chen Z, Qi J, Wei Q, Zheng X, Wu X, Li X, et al. Variations in gut microbial profiles in ankylosing spondylitis: disease phenotype-related dysbiosis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019 Oct;7(20):571–571. Available from: <http://atm.amegroups.com/article/view/30194/26347>
51. Huang R, Li F, Zhou Y, Zeng Z, He X, Fang L, et al. Metagenome-wide association study of the alterations in the intestinal microbiome composition of ankylosing spondylitis patients and the effect of traditional and herbal treatment. *J Med*

- Microbiol [Internet]. 2020 Jun 1;69(6):797–805. Available from:
<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001107>
52. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol México [Internet]. 2013 Oct;78(4):240–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0375090613001468>
53. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Aug;44(7):519–35. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570521000583>
54. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. Semin Immunopathol [Internet]. 2015 Jan 25;37(1):47–55. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s00281-014-0454-4>
55. Cáceres BAB, Moratalla CP, Expósito MV, Villalobos-Sánchez L, Díaz MV. Espondiloartritis axial. Espondilitis anquilosante. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2021 Apr;13(29):1611–22. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541221000718>
56. Sanchis Artero L. "EVALUACIÓN DE CAMBIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN TRAS TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA [Internet]. UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE; 2021. Available from:
<http://dspace.umh.es/handle/11000/29572>
57. Expósito MV, Tinedo MAT, Cáceres BAB, Corral JB, Martínez MR. Espondiloartritis. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2021 Apr;13(29):1599–610. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541221000706>

58. da Silva EM, Alves RW, Doretto-Silva L, Andrade-Oliveira V. Cross-Talk Between Gut Microbiota and Immune Cells and Its Impact on Inflammatory Diseases. In: *Biotechnology Applied to Inflammatory Diseases: Cellular Mechanisms and Nanomedicine*. Springer; 2023. p. 139–62.
59. Kenna TJ, Brown MA. Immunopathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8(2):265.
60. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2015 Jan 22;15(1):489. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-014-0489-6>
61. Dotan I, Allez M, Nakazawa A, Brimnes J, Schulder-Katz M, Mayer L. Intestinal epithelial cells from inflammatory bowel disease patients preferentially stimulate CD4+ T cells to proliferate and secrete interferon- γ . *Am J Physiol Liver Physiol* [Internet]. 2007 Jun;292(6):G1630–40. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00294.2006>
62. Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. Wu M, editor. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 Jan 2;2021:1–11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2021/8879227/>
63. Cortés R. Modulación temprana de la respuesta inmune del intestino mediante estimulación de receptores celulares en aves. [Internet]. 2015. Available from: https://www.engormix.com/avicultura/sistema-inmune-aves/modulacion-temprana-respuesta-inmune_a33063/
64. Xi Y, Jiang T, Chaurasiya B, Zhou Y, Yu J, Wen J, et al. *Advances in nanomedicine*

for the treatment of ankylosing spondylitis. Int J Nanomedicine [Internet]. 2019 Oct;Volume 14:8521–42. Available from: <https://www.dovepress.com/advances-in-nanomedicine-for-the-treatment-of-ankylosing-spondylitis-peer-reviewed-article-IJN>

11. ANEXOS

Anexo 2. Selección de palabras clave

	<i>VARIABLES</i>		<i>Términos clave</i>	
<i>POBLACIÓN</i>	Espondiloartritis	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Spondyloarthritis • Spondylitis, Ankylosing • Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis • spondyloarthropathy • Arthritis, Psoriatic • Arthritis, Psoriatic 	
		Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Spondylarthritis • Spondyloarthropathy • Axial spondyloarthritis • Psoriatic arthritis • Reactive arthritis 	
		Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Spondylarthritis • Spondylitis, Ankylosing 	
		Términos libres	<ul style="list-style-type: none"> • Nr-AxSpA • r-axSpA • p-SpA • Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis 	
	<i>EXPOSICIÓN Y RESULTADOS</i>	Disbiosis	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Dysbioses • Disbiosis • Disbioses • Dys-symbiosis • Dys symbiosis • Dys-symbioses • Dysbacteriosis • Dysbacterioses • Disbacteriosis • Disbacterioses
			Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Dysbacteriosis • Dysbiosis
			Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Disbiosis
	Leukocyte L1 Antigen Complex	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Calcium-Binding Myeloid Protein P8,14 • Calcium Binding Myeloid Protein P8,14 • Calgranulin • Calprotectin • Migratory Inhibitory Factor-Related Protein MRP • Migratory Inhibitory Factor Related Protein MRP 	

		<ul style="list-style-type: none"> • Myelomonocytic Antigen L1 • Antigen L1, Myelomonocytic • L1 Antigen • Antigen, L1 • 27E10 Antigen • Antigen, 27E10 • Leukocyte L1 Protein • L1 Protein, Leukocyte
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Calprotectin • L1 antigen • Leukocyte L1 antigen complex • Leukocyte L1 antigen complex • Calgranulin
Peyer's Patches	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno L1 • Proteína L1 de Leucocito
	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Patches, Peyer's • Peyer Patches • Peyers Patches
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal lymphoid tissue • Intestine aggregated lymph follicle • Peyer plaque • Peyer's patches • Peyer patch
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Folliculi Lymphatici Agregati • Foliculos Linfoides Agregados • Foliculos Linfáticos Agregados • MALT del Intestino Delgado • Noduli Lymphatici Agregati (Peyeri) • Noduli Lymphoidei Agregati • Nódulos Linfoides Agregados • Nódulos Linfáticos Agregados • Nódulos Linfáticos Agregados (de Peyer) • Nódulos Linfáticos de Peyer • Placas de Peyer • TLAM del Intestino Delgado • Ganglios Linfáticos Agregados
Immunoglobulin A, Secretory	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Secretory IgA • IgA, Exocrine • Exocrine IgA • SIgA • IgA, Secretory • Secretory Immunoglobulin A • Colostral IgA • IgA, Colostral
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • IgA, secretory • Immunoglobulin A, secretory • Secretory IgA • Secretory immunoglobulin A • Secretory immunoglobulin
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • IgA Exocrina • IgA Secretora • IgA del Calostro • SIgA (Inmunoglobulina A Secretora)
M Cells	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Cell, M • Cells, M • M Cell • Microfold Cells • Cell, Microfold

- Cells, Microfold
- Microfold Cell
- M Cells, Bronchiolar
- Bronchiolar M Cells
- Bronchiolar M Cell
- Cell, Bronchiolar M
- Cells, Bronchiolar M
- M Cell, Bronchiolar
- Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue M Cells
- Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue M Cells
- NALT M Cells
- Cell, NALT M
- Cells, NALT M
- M Cell, NALT
- M Cells, NALT
- NALT M Cell
- Mucosa-Associated Lymphoid Tissue M Cells
- Mucosa Associated Lymphoid Tissue M Cells
- MALT M Cells
- Cell, MALT M
- Cells, MALT M
- M Cell, MALT
- M Cells, MALT
- MALT M Cell
- Tonsillar M Cells
- Cell, Tonsillar M
- Cells, Tonsillar M
- M Cell, Tonsillar
- M Cells, Tonsillar
- Tonsillar M Cell
- Airway M Cells
- Airway M Cell
- Cell, Airway M
- Cells, Airway M
- M Cell, Airway
- M Cells, Airway
- Peyer's Patch M Cells
- Gut-Associated Lymphoid Tissue M Cells
- Gut Associated Lymphoid Tissue M Cells
- GALT M Cells
- Cell, GALT M
- Cells, GALT M
- GALT M Cell
- M Cell, GALT
- M Cells, GALT
- Colonic M Cells
- Cell, Colonic M
- Cells, Colonic M
- Colonic M Cell
- M Cell, Colonic
- M Cells, Colonic
- Intestinal Villous M Cells
- M Cells, Intestinal

		<ul style="list-style-type: none"> • Cell, Intestinal M • Cells, Intestinal M • Intestinal M Cell • Intestinal M Cells • M Cell, Intestinal • Intestinal Epithelial M cells • Bronchus-Associated Lymphoid Tissue M Cells • Bronchus Associated Lymphoid Tissue M Cells • BALT M Cells • BALT M Cell • Cell, BALT M • Cells, BALT M • M Cell, BALT • M Cells, BALT
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Epitheliocytus microplicatus • M cells • M-cell (microfold cell) • Micro-fold cell • Microfold epithelial cell • Microplated cell • Microfold cell
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Células Amigdalinas M • Células BALT M • Células GALT M • Células M Bronquiolares • Células M Colónicas • Células M Epiteliales Intestinales • Células M Intestinales • Células M de Tejido Linfoide Asociadas a Bronquios • Células M de las Vellosidades Intestinales • Células M de las Vías Respiratorias • Células M del Parche de Peyer • Células M del Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa • Células M del Tejido Linfoide Asociado a la Nasofaringe • Células M del Tejido Linfoide Asociado al Intestino • Células MALT M • Células NALT M • Células de Micropliegues
Péptidos Antimicrobianos	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial Peptide • Peptide, Antimicrobial
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial peptide • Antibiotics, glycopeptide • Antibiotics, glycopeptides • Antibiotics, lipopeptides • Antibiotics, peptide • Antimicrobial peptide • Antimicrobial peptides • Glycopeptide antibiotic • Peptide antibiotic • Peptide antibiotic agent • Peptide antibiotics • Polypeptide antibiotic

		<ul style="list-style-type: none"> • Polypeptide antibiotic 26a • Polypeptide antibiotics • Polypeptide antibiotic agent
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Péptido de Defensa del Hospedador • Péptidos Antimicrobianos Catiónicos • Péptidos de Defensa del Hospedador • Proteínas Catiónicas Microbicidas
Microbioma Gastrointestinal	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal Microbiomes • Microbiome, Gastrointestinal • Gut Microbiome • Gut Microbiomes • Microbiome, Gut • Gut Microflora • Microflora, Gut • Gut Microbiota • Gut Microbiotas • Microbiota, Gut • Gastrointestinal Flora • Flora, Gastrointestinal • Gut Flora • Flora, Gut • Gastrointestinal Microbiota • Gastrointestinal Microbiotas • Microbiota, Gastrointestinal • Gastrointestinal Microbial Community • Gastrointestinal Microbial Communities • Microbial Community, Gastrointestinal • Gastrointestinal Microflora • Microflora, Gastrointestinal • Gastric Microbiome • Gastric Microbiomes • Microbiome, Gastric • Intestinal Microbiome • Intestinal Microbiomes • Microbiome, Intestinal • Intestinal Microbiota • Intestinal Microbiotas • Microbiota, Intestinal • Intestinal Microflora • Microflora, Intestinal • Intestinal Flora • Flora, Intestinal • Enteric Bacteria • Bacteria, Enteric
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentary canal flora • Alimentary tract flora • Bowel flora • Bowel microbiota • Digestive canal flora • Digestive tract flora • Enteric flora • Enteric microbiota • Flora, intestine • Gastro intestinal flora • Gastrointestinal canal flora • Gastrointestinal flora

		<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal microbiome • Gastrointestinal microbiota • Gastrointestinal tract flora • Gastrointestine flora • Gastrointestine tract flora • Gut bacteria • Gut microbiota • Intestinal bacteria • Intestinal bacterial flora • Intestinal bacterium • Intestinal canal flora • Intestinal flora • Intestinal microbe • Intestinal microbes • Intestinal microbiota • Intestinal microflora • Intestinal microorganism • Intestinal tract flora • Intestine bacteria • Intestine bacteria change • Intestine bacterial flora • Intestine bacterium • Intestine microbial flora • Intestine microflora • Intestine flora
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias Entéricas • Comunidad Microbiana Gastrointestinal • Comunidades Microbianas Gastrointestinales • Flora de Estómago • Flora de Intestino • Flora de los Intestinos • Flora del Estómago • Flora del Intestino • Flora Gastrointestinal • Flora Intestinal • Microbioma de los Intestinos • Microbioma del Estómago • Microbioma del Intestino • Microbioma Gástrico • Microbioma Intestinal • Microbiomas Gástricos • Microbiota de los Intestinos • Microbiota del Estómago • Microbiota del Intestino • Microbiota Gástrica • Microbiota Gastrointestinal • Microbiota Intestinal • Microflora del Estómago • Microflora Gastrointestinal • Microflora Intestinal
Homeostasis	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Autoregulation
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Homeostatic equilibrium • Homeostatic mechanism • Homoeostasis • Homoiostasis • Internal homeostasis

		<ul style="list-style-type: none"> • Internal homeostasis • Homeostasis
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Autorregulación Fisiológica • Homeostasia
Gastric Mucins	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Mucins, Gastric • Gastric Mucin • Mucin, Gastric
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Gastric mucin • Gastric mucins • Mucin, stomach • Stomach mucin
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Mucina Gástrica
Feeding Behavior	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Behavior, Feeding • Feeding Behaviors • Eating Behavior • Behavior, Eating • Eating Behaviors • Feeding-Related Behavior • Behavior, Feeding-Related • Feeding Related Behavior • Feeding-Related Behaviors • Feeding Patterns • Feeding Pattern • Pattern, Feeding • Food Habits • Food Habit • Habit, Food • Eating Habits • Eating Habit • Habit, Eating • Dietary Habits • Dietary Habit • Habit, Dietary • Diet Habits • Diet Habit • Habit, Diet • Habits, Diet
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentary behavior • Alimentary behaviour • Behavior, alimentary • Behavior, eating • Behaviour, alimentary • Behaviour, eating • Eating behavior • Eating behaviour • Feeding behaviour • Feeding habit • Feeding pattern • Feeding program • Feeding programme • Feeding time • Food habit • Food habits • Meal time • Nutrition habit • Nutrition pattern • Nutritional habit • Phagotherapy

		<ul style="list-style-type: none"> • Feeding behavior
Términos [DeCS]		<ul style="list-style-type: none"> • Comportamiento Relacionado con la Alimentación • Conducta del Comer • Conducta en la Alimentación • Hábitos Dietéticos • Hábitos Alimentarios • Hábitos Alimenticios • Hábitos Alimenticios Insalubres • Hábitos Alimenticios Malos • Hábitos Alimenticios Saludables • Hábitos Alimenticios poco Saludables • Patrones Alimentarios
Antiinflamatorios no Esteroideos	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID • Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent • Agent, Nonsteroidal Anti-Inflammatory • Anti-Inflammatory Agent, Nonsteroidal • Nonsteroidal Anti Inflammatory Agent • NSAIDs • Antiinflammatory Agents, Non Steroidal • Antiinflammatory Agents, Nonsteroidal • Nonsteroidal Antiinflammatory Agents • Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents • Non Steroidal Anti Inflammatory Agents • Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents • Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents • Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent • Agent, Non-Steroidal Anti-Inflammatory • Anti-Inflammatory Agent, Non-Steroidal • Non Steroidal Anti Inflammatory Agent • Anti Inflammatory Agents, Nonsteroidal • Analgesics, Anti-Inflammatory • Anti-Inflammatory Analgesics • Aspirin-Like Agents • Aspirin Like Agents • Aspirin-Like Agent • Agent, Aspirin-Like • Aspirin Like Agent
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Anti inflammatory agents, non steroidal • Anti-inflammatory agents, non-steroidal • Antiinflammatory agent, nonsteroid • Non steroid antiinflammatory agent

		<ul style="list-style-type: none"> • Non steroid antiinflammatory drug • Non steroidal anti inflammatory agent • Non steroidal antiinflammatory drug • Non steroidal antiinflammatory agent • Non steroidal antiinflammatory drug • Nonsteroid antiinflammatory drug • Nonsteroid antirheumatic agent • Nonsteroidal anti inflammatory drug • Nonsteroidal anti inflammatory drugs • Nonsteroidal anti-inflammatory drugs • Nonsteroidal antiinflammatory agent • Nonsteroidal antiinflammatory drug • NSAID • Nonsteroid antiinflammatory agent
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Agente Antiinflamatorio no Esteroideo • Agente Similar a la Aspirina • Agentes Antiinflamatorios no Esteroideos • Agentes Semejantes a la Aspirina • Analgésicos Antiinflamatorios • Fármacos Antiinflamatorios no Esteroideos • Fármacos Semejantes a la Aspirina • Sustancias Semejantes a la Aspirina
<i>Transcytosis</i>	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Transcellular Transport • Transport, Transcellular • Transcytotic Pathways • Pathway, Transcytotic • Pathways, Transcytotic • Transcytotic Pathway • Transcellular Pathways • Pathway, Transcellular • Pathways, Transcellular • Transcellular Pathway
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Transcellular transport • Transcytosis
	Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Transcitosis
Treatment response time	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Sin resultado
	Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical response time • Median response time • Median time to reaction • Median time to response • Therapeutic response time • Therapy response time • Time to clinical response • Time to initial response • Time to objective response • Time to onset of response • Time to response • Time to therapeutic response • Time to therapy response • Time to treatment response • Time-span from treatment onset to reaction • Treatment response time

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

BASE DE DATOS	MOTOR DE BUSQUEDA
EMBASE	(((('spondylarthritis'/exp OR spondylarthritis OR 'spondyloarthropathy'/exp OR spondyloarthropathy OR axial) AND ('spondyloarthrosis'/exp OR spondyloarthrosis) OR psoriatic) AND ('arthritis'/exp OR arthritis) OR reactive) AND ('arthritis'/exp OR arthritis) AND ('dysbacteriosis'/exp OR dysbacteriosis OR 'dysbiosis'/exp OR dysbiosis) AND (((((gastrointestinal AND tracts OR gi) AND ('tract'/exp OR tract) OR gi) AND tracts OR digestive) AND ('tract'/exp OR tract) OR digestive) AND tracts OR 'gut'/exp OR gut OR 'ileum'/exp OR ileum OR 'intestine,'/exp OR intestine,) AND large OR 'jejunum'/exp OR jejunum)
	(((spondylarthritis OR spondyloarthropathy OR axial) AND spondyloarthrosis OR psoriatic) AND arthritis OR reactive) AND arthritis AND (((calprotectin OR il) AND antigen OR leucocyte) AND il AND antigen AND complex OR leucocyte) AND il AND antigen AND complex OR calgranulin) AND (((((gastrointestinal AND tracts OR gi) AND tract OR gi) AND tracts OR digestive) AND tract OR digestive) AND tracts OR gut OR ileum OR intestine,) AND large OR jejunum)
	(((spondylarthritis OR spondyloarthropathy OR axial) AND spondyloarthrosis OR psoriatic) AND arthritis OR reactive) AND arthritis AND (((gastrointestinal AND lymphoid AND tissue OR intestine) AND aggregated AND lymph AND follicle OR peyer) AND plaque OR peyer's) AND patches OR peyer) AND patch AND (((((gastrointestinal AND tracts OR gi) AND tract OR gi) AND tracts OR digestive) AND tract OR digestive) AND tracts OR gut OR ileum OR intestine,) AND large OR jejunum)
	(((spondylarthritis OR spondyloarthropathy OR axial) AND spondylarthritis OR psoriatic) AND arthritis OR reactive) AND arthritis AND (((epitheliocyte AND microclimates OR m) AND cells OR 'm-cell for microfilm cell' OR 'micro fold') AND cell OR microfilm) AND epithelial AND cell OR microclimate) AND cell OR microfilm) AND cell AND (((((gastrointestinal AND tracts OR gis) AND tract OR gis) AND tracts OR digestive) AND tract OR digestive) AND tracts OR gut OR ileum OR intestine,) AND large OR jejunum)
	(((spondylarthritis OR spondyloarthropathy OR axial) AND spondylarthritis OR psoriatic) AND arthritis OR reactive) AND arthritis AND (((((((((((antibacterial AND peptide OR antibiotics,) AND glycopeptide OR antibiotics,) AND glycopeptides OR antibiotics,) AND lipopeptides OR antibiotics,) AND peptide OR antimicrobial) AND peptide OR antimicrobial) AND peptides OR glycopeptide) AND antibiotic OR peptide) AND antibiotic OR peptide) AND antibiotic AND agent OR peptide) AND antibiotics OR polypeptide) AND antibiotic OR 'polypeptide antibiotic 26'' OR polypeptide) AND antibiotics OR polypeptide) AND antibiotic AND agent AND (((((gastrointestinal AND tracts OR gis) AND tract OR gis) AND tracts OR digestive) AND tract OR digestive) AND tracts OR gut OR ileum OR intestine,) AND large OR jejunum)
	(((spondylarthritis OR spondyloarthropathy OR axial) AND spondylarthritis OR psoriatic) AND arthritis OR reactive) AND arthritis AND (((((((((((((((((((((((alimentary AND canal AND flora OR alimentary) AND tract AND flora OR bowel) AND flora OR bowel) AND microbiota OR digestive) AND canal AND flora OR digestive) AND tract AND flora OR enteric) AND flora OR enteric) AND microbiota OR flora,) AND intestine OR gastro) AND intestinal AND flora OR gastrointestinal) AND canal AND flora OR gastrointestinal) AND flora OR gastrointestinal) AND microbiome OR gastrointestinal) AND microbiota OR gastrointestinal) AND tract AND flora OR gastrointestinal) AND flora OR gastrointestinal) AND tract AND flora OR gut) AND bacteria OR gut) AND microbiota OR intestinal) AND bacteria OR intestinal) AND bacterial AND flora OR intestinal) AND bacterium OR intestinal) AND canal AND flora OR intestinal) AND flora OR intestinal) AND microbe OR intestinal) AND microbes OR intestinal) AND microbiota OR intestinal) AND microflora OR intestinal) AND microorganism OR intestinal) AND tract AND flora OR intestine) AND bacteria OR intestine) AND bacteria AND change OR intestine) AND bacterial AND flora OR intestine) AND bacterium OR intestine) AND microbial AND flora OR intestine) AND microflora OR intestine) AND flora AND (((((gastrointestinal AND tracts OR gastrointestinal) AND tract OR gastrointestinal) AND tracts OR digestive) AND tract OR digestive) AND tracts OR gut OR ileum OR intestine,) AND large OR jejunum)

BASE DE DATOS	MOTOR DE BUSQUEDA
Google Scholar	("Spondyloarthritis" OR "Spondylitis, Ankylosing" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("Dysbacteriosis" OR "Dysbiosis") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("Antígeno L1" OR "Proteína L1 de Leucocito") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("Noduli Lymphoidei Agregati" OR "Nódulos Linfoides Agregados") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("Folículos Linfáticos Agregados" OR "MALT del Intestino Delgado") +gut compromise,
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("IgA Exocrina" OR "IgA Secretora" OR "IgA del Calostro" OR "SIgA") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("Células GALT M" OR "Células MALT M") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") + ("Células M Epiteliales Intestinales" OR "Células M Intestinales") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") + ("Péptido de Defensa del Huésped" OR "Proteínas Cationicas Microbicidas") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") + ("Péptidos Antimicrobianos Cationicos" OR "Péptidos de Defensa del Huésped") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") + ("Péptido de Defensa del Huésped" OR "Proteínas Cationicas Microbicidas") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") +("Habitos Dietéticos" OR "Hábitos Alimentarios" OR "Hábitos Alimenticios" OR "Hábitos Alimenticios Insalubres") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") + ("Autorregulación Fisiológica" OR "Homeostasia") +gut compromise
	("Spondyloarthritis" OR "Nr-AxSpA" OR "r-axSpA" OR "p-SpA" OR "Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis") + Mucina Gástrica +gut compromise
BASE DE DATOS	MOTOR DE BUSQUEDA
PubMed	"(((((((Spondyloarthritis) OR (Spondylitis, Ankylosing)) OR (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)) OR (spondyloarthropathy)) OR (Arthritis, Psoriatic)) OR (Arthritis, Psoriatic)) AND (((Mucins, Gastric) OR (Gastric Mucin)) OR (Mucin, Gastric))) AND ((Gastrointestinal Tracts) OR (GI Tract) OR (GI Tracts) OR (Digestive Tract) OR (Digestive Tracts) OR (GUT) OR (ILEUM) OR (Intestine, Large) OR (Jejunum))
	((((((((Spondyloarthritis) OR (Spondylitis, Ankylosing)) OR (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)) OR (spondyloarthropathy)) OR (Arthritis, Psoriatic)) OR (Arthritis, Psoriatic)) AND (((((((((Dysbioses) OR (Disbiosis)) OR (Disbioses)) OR (Dys-symbiosis)) OR (Dys symbiosis)) OR (Dys-symbioses)) OR (Dysbacteriosis)) OR (Dysbacterioses)) OR (Disbacteriosis)) OR (Disbacterioses))) AND ((Gastrointestinal Tracts) OR (GI Tract) OR (GI Tracts) OR (Digestive Tract) OR (Digestive Tracts) OR (GUT) OR (ILEUM) OR (Intestine, Large) OR (Jejunum))
	((((((((Spondyloarthritis) OR (Spondylitis, Ankylosing)) OR (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)) OR (spondyloarthropathy)) OR (Arthritis, Psoriatic)) OR (Arthritis, Psoriatic)) AND ((homeostasis) OR (Autoregulation))) AND ((Gastrointestinal Tracts) OR (GI Tract) OR (GI Tracts) OR (Digestive Tract) OR (Digestive Tracts) OR (GUT) OR (ILEUM) OR (Intestine, Large) OR (Jejunum))
	((((((((Spondyloarthritis) OR (Spondylitis, Ankylosing)) OR (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)) OR (spondyloarthropathy)) OR (Arthritis, Psoriatic)) OR (Arthritis, Psoriatic)) AND ((((((((((Transcellular Transport) OR (Transport, Transcellular)) OR

	(Transcytotic Pathways)) OR (Pathway, Transcytotic)) OR (Pathways, Transcytotic)) OR (Transcytotic Pathway)) OR (Transcellular Pathways)) OR (Pathway, Transcellular)) OR (Pathways, Transcellular)) OR (Transcellular Pathway))) AND ((Gastrointestinal Tracts) OR (GI Tract) OR (GI Tracts) OR (Digestive Tract) OR (Digestive Tracts) OR (GUT) OR (ILEUM) OR (Intestine, Large) OR (Jejunum))
	(((((Spondyloarthritis) OR (Spondylitis, Ankylosing)) OR (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)) OR (spondyloarthropathy)) OR (Arthritis, Psoriatic)) OR (Arthritis, Psoriatic)) AND ((Antimicrobial Peptide) OR (Peptide, Antimicrobial))) AND ((Gastrointestinal Tracts) OR (GI Tract) OR (GI Tracts) OR (Digestive Tract) OR (Digestive Tracts) OR (GUT) OR (ILEUM) OR (Intestine, Large) OR (Jejunum))