

**La disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea como factor  
asociado al LES: una revisión de alcance**

**Jorge David Betancur Vivas  
Paola Carolina Correal Tovar  
Lorena Stefania García Ibarra**

**Universidad CES  
Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario**

## **Autores**

1.Jorge David Betancur Vivas - Médico estudiante Maestría en Epidemiología- Universidad CES-Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

jorge.betancourt@urosario.edu.co

2.Paola Carolina Correal - Médico - estudiante Maestría en Epidemiología- Universidad CES-Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

paola.correal@urosario.edu.co

3.Lorena García - Médico - estudiante Maestría en Epidemiología- Universidad CES-Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

lorena.garcia01@urosario.edu.co

## **Tutores**

1.Doctor Carlos Trillos. Director Maestría en Epidemiología. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

carlos.trillos@urosario.edu.co

2.Doctor Rubén Darío Manrique Hernández. Director de Investigación e Innovación. Universidad CES

rmanrique@ces.edu.co

## **Agradecimientos**

Extendemos nuestros agradecimientos a las personas e instituciones que nos permitieron acceder a la información para el análisis realizado en el presente estudio.

## Tabla de contenido

<i>Resumen</i> .....	5
1. <i>Introducción</i> .....	7
2. <i>Marco Teórico</i> .....	8
3. <i>Pregunta de investigación</i> .....	14
4. <i>Objetivos</i> .....	14
2.1 <i>Objetivo general</i> .....	14
4.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	14
5. <i>Protocolo y registro</i> .....	15
6. <i>Criterios de elegibilidad</i> .....	16
7. <i>Fuentes de información</i> .....	17
8. <i>Estrategias de búsqueda</i> .....	17
9. <i>Proceso de elaboración de gráficos de datos</i> .....	18
10. <i>Selección de fuentes de pruebas</i> .....	18
11. <i>Resultados de las distintas fuentes de evidencia</i> .....	20
12. <i>Síntesis de los resultados</i> .....	23
13. <i>Discusión y conclusiones</i> .....	30
14. <i>Financiación y Conflicto de Interés</i> .....	32

## Resumen

**Introducción:** Las enfermedades autoinmunes tienen un amplio campo de acción desde los diferentes frentes de la atención en salud. La toma de decisiones desde el fuero de cada uno de los profesionales de salud se convierte en un reto para la óptima atención en salud, la capacidad resolutoria del médico y para que los pacientes puedan recibir un tratamiento clínico óptimo. Parte del reto en el abordaje de las patologías autoinmunes, dentro de las que encuentra el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es dar cada día mayor claridad a su etiología, y qué factores pueden estar asociados a su desarrollo, entre los cuales surge la alteración de la microbiota como un posible factor de riesgo. Nuestro objetivo fue revisar la relación entre la disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea como factor asociado al LES en adultos.

**Metodología:** revisión de alcance (*Scoping Review*) en el que se busca identificar los estudios relevantes sobre la disbiosis y su relación e interacción con el LES. Se realizó la búsqueda de los artículos en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, ScienceDirect, LILACS en inglés y español, publicados entre el 2010 y 2020. Se realizó la evaluación completa de los artículos aplicando la metodología recomendada por el Joanna Briggs Institute (JBI), con verificación con la lista de chequeo PRISMA ScR. Se incluyeron en la búsqueda de la literatura estudios observacionales de cohortes, casos y controles y transversales. La revisión y análisis de la calidad de los estudios fue realizada por 3 investigadores y un árbitro.

**Resultados:** inicialmente se encontraron 153 artículos. Luego de verificar criterios inclusión, exclusión y calidad, se eligieron 8 artículos: 1 en EE. UU, 2 en Asturias, 1 en China, 1 en España, 1 en Brasil, 1 Países bajos y 1 en Francia-Italia. El diseño de los estudios incluidos en la presente revisión es: 7 de casos y controles y 1 estudio transversal. Según el tipo de microbiota: oral 2, gastrointestinal 4, 1 oral/gastrointestinal y 1 cutáneo. Los principales resultados mostraron que en el LES la razón (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroidetes* se encuentra disminuida dada por un aumento en la *phyla Bacteroidetes* hasta 2.5 veces con una  $p < 0.002$ , mientras que en Lupus cutáneo la razón (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroidetes* se encuentra aumentada, sin embargo, la respuesta inmune es similar, ya que los antígenos de

estos microorganismos son capaces de mediar respuestas de tipo Th17 que a su vez producen citoquinas proinflamatorias, que podrían explicar algunas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Igualmente, la diversidad microbiana no se vio afectada por factores del individuo tales como sexo, edad y la dieta.

Otros estudios mostraron que la microbiota intestinal presenta mayor variabilidad, mientras que la microbiota cutánea es más estable a pesar de las agresiones externas; no obstante, dicha microbiota cutánea puede mostrar alteración en procesos patológicos como son el LES.

**Discusión y conclusiones:** nuestra revisión de alcance permitió revelar, la diferencia en la composición de la microbiota según la localización en el cuerpo, y a su vez, se identificó en algunos casos, una relación disminuida entre la razón (*ratio*) de *Firmicutes/Bacteroidetes* en región gastrointestinal, mientras que en piel la razón (*ratio*) de bacterias *Firmicutes/Bacteroidetes* se ve aumentada, pero la diversidad se ve disminuida. Los hallazgos permitieron evidenciar que la disbiosis juega un papel importante en el LES, abriendo la oportunidad de profundizar en dichas alteraciones, como estrategia de estudio y abordaje para los pacientes con LES, valdría la pena ahondar aún más, si el tratamiento de la disbiosis con factores modificables como la dieta y hábitos del individuo pudiesen llegar a ser potencial tratamiento que permita prevenir, retrasar o disminuir las manifestaciones de las complicaciones de la enfermedad.

## 1. Introducción

El concepto del microbioma humano fue sugerido por primera vez por Joshua Lederberg, quien acuñó el término, para significar la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que literalmente comparten nuestro espacio corporal" (Lederberg y McCray 2001). Los esfuerzos iniciales para determinar el número de microbios en una comunidad y sus relaciones filogenéticas consistieron en analizar los genes 16S rRNA relativamente bien conservados en mezclas de organismos (Woese y Fox 1977; Stahl et al. 1984; Woese y Olsen 1986; Giovannoni et al. 1990; Schmidt et al.1991; Dymock et al.1996). Gran parte de nuestra comprensión del microbioma humano proviene de enfoques basados en el cultivo que utilizan la tecnología 16S rRNA. Sin embargo, se estima que entre el 20% y el 60% del microbioma asociado al ser humano, dependiendo del sitio del cuerpo no es cultivable (1).

La microbiota se refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas inferiores y superiores, y virus), sus genomas y las condiciones ambientales circundantes. Esta definición consagra la "bioma", los factores bióticos y abióticos de ambientes dados. Otros en el campo limitan la definición de microbioma a la colección de genes y genomas miembros de la microbiota. Se argumenta que esta es la definición de metagenoma, que combinada con el medio ambiente constituye el microbioma. El microbioma hace referencia a como esta microbiota cumple sus funciones dentro del entorno específico donde se encuentra (2).

## **2. Marco Teórico**

La comunidad de microorganismos en el tracto gastrointestinal de los mamíferos, denominada microbiota intestinal, influye en la fisiología e inmunidad del huésped. La última década de investigación de microbiomas ha proporcionado avances significativos para el campo y ha destacado la importancia de los microbios intestinales para los estados de salud y enfermedad. Nuevas técnicas moleculares han esclarecido una diversidad de simbiosis intestinales que potencialmente influyen en el huésped. Algunos estudios de prueba de concepto han demostrado roles causales de comunidades microbianas intestinales en diversas patologías y los enfoques basados en microbiomas están comenzando a implementarse en la práctica clínica con fines diagnósticos o tratamientos personalizados (3).

Este concepto se ha expandido y se ha convertido en un área en constante evolución que ha llevado a investigadores a enfocar sus esfuerzos en los campos de la neurociencia, la psiquiatría, la gastroenterología y la microbiología, disciplinas que anteriormente se consideraban que tenían diferentes enfoques y objetivos (4).

De modo análogo al Proyecto Genoma Humano, en octubre de 2007, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos anunció oficialmente el inicio de un proyecto de 5 años de duración dedicado al estudio del microbioma humano. El Proyecto Microbioma Humano (PMH) demostró que el cuerpo humano está colonizado por trillones de células microbianas, superando en más de diez veces el número total de nuestras propias células, mientras que el genoma de dichos gérmenes contiene 100 veces más genes que nuestro genoma. De hecho, la secuencia del genoma nuclear humano demostró la existencia de un número de 26000 unidades funcionales, lo que se ha dado llamado el "rompecabezas de la complejidad del genoma humano", y ha dado lugar a la concepción de que la complejidad fisiológica y del comportamiento humano pudiera depender del gran número de genes microbianos presentes en el organismo (4). El Proyecto Microbioma Humano también reveló relaciones insospechadas entre el ser humano

y su microbiota, sugiriendo la influencia de esta última en muchos de los eventos y procesos biológicos involucrados en la salud y enfermedad en el hombre (5).

Las hipótesis propuestas para vincular la disbiosis con las enfermedades autoinmunes incluyen la mímica molecular, la perpetuación de la autoinmunidad por el medio inflamatorio amplificado por la alteración de la microbiota intestinal, la expresión alterada de los receptores parecidos al peaje (TLR) en las células presentadoras de antígenos y el desequilibrio entre las células T helper 17 (Th17) /Tregs (5).

Las patologías autoinmunes son complejas en su comprensión como lo menciona Anaya y col. con un origen multifactorial y una diversidad en la expresión que permite enmarcar a las enfermedades autoinmunes en un mosaico de la autoinmunidad; no obstante, se ha estudiado cada vez más, como dichas patologías, comparten entre sí mecanismos inmunopatogénicos comunes, a su vez, signos y síntomas clínicos (sub-fenotipos), y factores genéticos a lo cual se le llama tautología autoinmune (6,7). Dicha tautología autoinmune tiene muy presente la exposición del individuo a factores internos como externos a lo largo de la vida; la exposición al entorno ambiental (ecología autoinmune) como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes es primordial cuando se mira este enfoque (7).

Tan importante es el ambiente, que los factores relacionados con el desarrollo de un individuo como pueden ser los agentes químicos, físicos, infecciones, estilo de vida, dieta, ejercicio, la misma microbiota, el estrés, estrato social y económico entre otros, son tenidos en cuenta en la respuesta inmune a dichos agentes ambientales (7).

Comprender dichas relaciones puede ser complejo, pero se han definido 10 características que son indispensables en el análisis del origen de las enfermedades autoinmunes. Como lo menciona Anaya, J. (2010) (8), se tienen características

compartidas que permiten evidenciar el origen común en las enfermedades autoinmunes:

1. "Preponderancia de mujeres.
2. Fisiopatología similar.
3. Signos y síntomas similares en las enfermedades autoinmunes sistémicas.
4. La gravedad está inversamente relacionada con la edad de aparición.
5. Agentes ambientales similares pueden influir en las enfermedades autoinmunes (p. ej. el tabaco, el virus de Epstein-Barr, entre otros).
6. El linaje puede influir en la presentación clínica.
7. Factores genéticos comunes.
8. Poliautoinmunidad que significa que dichas enfermedades autoinmunes pueden coexistir en los pacientes.
9. Agregación, identificado cuando diversas enfermedades autoinmunes se presentan en varios miembros de una familia nuclear.
10. El mismo agente farmacológico (biológico y no biológico) puede ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes."

Por lo anterior y al identificar los escasos estudios realizados, se efectuó una revisión de alcance, con el fin de mapear sistemáticamente la evidencia disponible, así como para identificar cualquier laguna existente en los conocimientos.

Dentro de estas, se tiene el LES, la cual es una enfermedad autoinmune genética y clínicamente heterogénea (5), con diversas manifestaciones cutáneas como pueden llegar a ser erupciones, úlceras orales, nefritis, artritis lúpica entre otros; a su vez, no podemos olvidar que muchos estudios demuestran que factores ambientales, infecciosos y genéticos contribuyen en el desarrollo del Lupus Eritematosos Sistémico (10). Actualmente, para el LES, a nivel genético, se han informado variantes en más de 30 genes que pueden predisponer a dicha patología, o en enfermedades similares al Lupus (5).

Dentro de las probables causales del LES, se ha venido estudiando, la alteración del microbiota oral. Cada vez más, el papel que juega la microbiota humana en el desarrollo de enfermedades y en el mantenimiento de la salud, se ha convertido en un papel de interés para la investigación (11). Así, se ha venido demostrando que

uno de los papeles más importantes en el desarrollo del LES, es la microbiota que se encuentra en el cuerpo humano; es tal la relevancia de las bacterias de dicha microbiota, que mantener y preservar el equilibrio y homeostasis a nivel metabólico e inmune se convierte en un factor esencial (12).

Dada la amplia variedad de microbios en la cavidad oral y su gran variabilidad (12), se hace fundamental su estudio en el tema de su regulación e involucramiento con patologías autoinmunes. Dicha cavidad, con amplias áreas identificadas como son el dorso de la lengua, los laterales de esta, el epitelio bucal, paladar duro, paladar blando, entre otros, es donde se han identificado que se presentan diferentes microbiomas y a su vez, se ha identificado que es el rol de dicha diversidad de microbiomas, las que se ven involucradas como componentes importantes en el desarrollo de enfermedades como lo es la enfermedad periodontal (12).

Así mismo, se ha estudiado como la frecuencia en aparición de lesiones en la mucosidad de la cavidad oral como primera manifestación del LES da luces respecto a que el microambiente esté relacionado en el desarrollo de dichas lesiones, en incluso lesiones sistémicas (13). A su vez, se ha sugerido que el microbioma de un individuo puede contribuir al Lupus por medio de mecanismos involucrados en la generación de subproductos bacterianos; por lo que el entendimiento de la interacción del genoma bacteriano con el huésped humano abre un campo de búsqueda en como aquellos metabolitos microbianos pueden llegar a interferir con los genes que se relacionan con las enfermedades autoinmunes.

Descrito lo anterior, es probable pensar que los anticuerpos observados en enfermedades autoinmunes sean generados como consecuencia de alteraciones en genes humanos y sus productos por el metagenoma bacteriano (11).

Debemos tener presente que la cavidad bucal está constantemente expuesta a microbios; albergando, según estimaciones, alrededor de 500 a 700 especies bacterianas, aunque en estudios de alto rendimiento se han estimado entre 3000 a

7000 filotipos en la saliva y la placa (11). Es precisamente dicha amplia gama de microorganismos que nos pueden orientar a la intervención de la microbiota oral, como probable causal de la patología del LES.

Nuestro cuerpo está expuesto a agresiones de todo tipo, aquellas que encontramos en nuestro medio ambiente, pero también aquellas que son capaces de atacarnos desde adentro, por lo anterior, contamos con un mecanismo de defensa que es el sistema inmunológico (14). El sistema inmunológico es complejo y a su vez comprende diferentes procesos y estructuras que interactúan con otros órganos y sistemas del cuerpo humano para funcionar como defensa ante agresiones no solo de microorganismos como virus, bacterias y hongos, sino también sustancias químicas y físicas que pueden provocar daño a la salud (15).

Para ello contamos con varios mecanismos de defensa, el primero funciona como protección de barrera y se caracteriza porque tratan de evitar la invasión del agente patógeno, dentro de estos encontramos la piel, mucosas con sus respectivas secreciones y sus componentes vivos que son aquellos microorganismos “benévolos” denominados microbiota (15). En muchas ocasiones ya sean por condiciones del huésped o del patógeno, estas barreras iniciales no son suficientes y el patógeno logra ingresar al cuerpo, generando otras respuestas inmunológicas ya sea a través de la inmunidad innata o inespecífica y la inmunidad adquirida o específica (16).

Desde el nacimiento del huésped, la colonización y composición de la microbiota, depende de muchos factores tales como edad, tipo de parto, tipo de microbiota de la madre, tipo de alimentación recibida en los primeros meses de vida siendo esta última condición el factor más importante relacionado con la composición de la microbiota y se caracteriza por conformarse predominantemente en *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias* que cuando se desequilibran, dan paso a una condición denominada *disbiosis* (17).

Es importante resaltar que esta relación simbiótica no solo protege contra la colonización de microorganismos patógenos, sino también interviene en procesos propios del hospedero tal como el metabolismo de componentes dietarios de difícil digestión, producción de vitaminas y algunas respuestas inmunes (18). Sin embargo, uno de los puntos en contra de la microbiota y más específicamente del microbioma humano, es el potencial de modificación por factores externos tales como cambios ambientales, dieta y sustancias químicas como el uso de algunos medicamentos (18). En las últimas décadas se ha podido establecer que la afectación del microbioma humano puede relacionarse con múltiples patologías como son la obesidad, diabetes y enfermedades hepáticas, hasta cáncer y enfermedades neurodegenerativas o autoinmunes.

A pesar de que el entorno de la piel parecería ser inhóspito para el crecimiento microbiano, se han identificado aproximadamente mil millones de bacterias que habitan en un centímetro cuadrado típico de la piel y, cubriendo la superficie y extendiéndose subcutáneamente. Estas diversas comunidades microbianas crean nichos ecológicos específicos y pueden ayudar en la prevención de enfermedades o contribuir a ellas (19).

A pesar de la exposición constante al ambiente externo, la composición estructural y funcional del microbioma de la piel humana permanece estable a lo largo del tiempo en cada nivel de taxonómico, pero es específico para cada sitio e individuo, lo que acredita la exploración de la comunidad microbiana cutánea en estado de enfermedad (20).

Existen espectros microbianos cutáneos sustancialmente diferentes en la piel lesionada de cada estado de enfermedad en comparación con la piel sana.

Se han realizado estudios acerca de la diversidad topográfica y temporal de la piel humana, se ha identificado que la microbiota que habita en sitios específicos puede proporcionar información sobre el delicado equilibrio entre la salud y la enfermedad de la piel, así mismo la exposición a antibióticos, las prácticas higiénicas modificadas y los cambios en el estilo de vida tienen el potencial de alterar el

microbioma de la piel de forma selectiva y pueden ser la base de la mayor incidencia de trastornos humanos (21).

### **3. Pregunta de investigación**

De acuerdo con la evidencia recopilada en la búsqueda acerca las alteraciones de la microbiota con relación a las diversas enfermedades autoinmunes incluyendo el LES, se observaron estudios con enfoques heterogéneos que justifican una revisión para identificar la posible relación entre la disbiosis y esta enfermedad autoinmune, la cual permita proporcionar bases para futuras revisiones sistemáticas. Para esto se propone una pregunta de investigación que incluya una estructura PCC (*population, concept, context*) propuesta por el Joanna Briggs Institute (JBI).

¿Cuál es la relación entre la disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea con el LES en adultos?

### **4. Objetivos**

#### **2.1 Objetivo general**

Revisar la evidencia disponible para identificar la relación entre la disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea con el LES en adultos.

#### **4.2 Objetivos Específicos**

- Describir los estudios incluidos en la revisión de alcance según su diseño, población definida y lugar del estudio.
- Identificar las causas más frecuentes de la disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea, reportados en estudios de pacientes con LES.

- Establecer otros factores asociados al LES encontrados en los diferentes estudios revisados e incluidos para el análisis.
- Comparar la asociación entre la disbiosis del microbioma intestinal, oral y cutánea y el LES en los estudios incluidos para la revisión.

## 5. Protocolo y registro

Nuestro protocolo se realizó utilizando los elementos referenciados en PRISMA-ScR para Scoping Review, se realizó por parte del equipo de investigación la evaluación completa de los artículos aplicando la lista de chequeo de Joanna Briggs Institute (JBI) para estudios de Cohortes, Casos y Controles y Transversales (9).

Se incluyó la metodología **PCC** (9).

**Población:** pacientes adultos de ambos sexos con LES.

**Concepto:** disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea.

**Contexto:** LES.

Hemos decidido utilizar la presentación tipo Scoping Review o revisiones de alcance. Los cuales, con una metodología definida, toman relevancia en disciplinas o temas con evidencia científica emergente, permiten ampliar la variedad en la literatura que se presente, preveer donde existan brechas en dichos temas, y echar un vistazo a los enfoques innovadores (22).

Dichos estudios han venido presentando una relevancia científica cada vez más importante, con un enfoque popular para la revisión de información y evidencia en salud (22 23,24), cuyo objetivo es el de mapear la evidencia de literatura que ya existe en torno a un tema de interés científico, basado en términos de volumen, naturaleza y características de la investigación (23).

La metodología de abordaje se ha venido estudiando cada vez más; no obstante, se han identificado 5 fases para su desarrollo. La revisión incluyó las siguientes cinco fases clave: la identificación de la pregunta de investigación, identificar los estudios relevantes, seleccionar el estudio, el registro de los datos y quinto cotejar, resumir e informar los resultados (23).

## 6. Criterios de elegibilidad

Inicialmente se realiza una revisión sobre el tema en el que buscamos desde hace cuánto tiempo se reporta información sobre disbiosis o alteración de la microbiota y su relación e interacción con la patología de interés que en este caso es LES, a continuación, se presentan los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1 y 2)

Tabla 1. Criterios de inclusión

Población	Pacientes con LES y disbiosis (humanos)
Año de publicación	2010-2020
Idiomas	Inglés - español
Términos DECS	Microbiota, Microbioma, microbiome, dysbiosis, dysbiosis, LES, systemic lupus erythematosus
Diseño de los estudios	Corte transversal, cohortes y casos y controles

Fuente: creación propia

Tabla 2. Criterios de Exclusión

Población	Animales
Año de publicación	Fuera de la seleccionada
Idiomas	Otros diferentes a los previamente definidos
Términos MeSH	Fuera de la seleccionada
Diseño de los estudios	Artículos tipo cartas al editor y revisiones

Fuente: creación propia

## 7. Fuentes de información

Para identificar artículos potencialmente pertinentes se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos bibliográficas desde 2010 a 2020: PUBMED, ScienceDirect y LILACS. La temporalidad se definió de acuerdo con los documentos científicos recolectados donde se evidenciará la información sobre Disbiosis o alteración de la microbiota y su relación e interacción con la patología de interés que en este caso es LES (LES o SLE por sus siglas en inglés). Previo al año 2010, no se encontró información que aportara al objetivo de la presente revisión de alcance.

## 8. Estrategias de búsqueda

Se define la búsqueda en tres bases de datos indexadas por su cobertura y garantía de calidad de las publicaciones: PUBMED, ScienceDirect y LILACS. La búsqueda se realizó con la siguiente estrategia: ((dysbiosis) OR (microbiome)) AND (Systemic Lupus Erythematosus) y ((microbiota) AND (disbiosis)) AND (LES), con la que se obtuvieron 153 artículos, se verifican los duplicados, que se excluyen, quedan 147 artículos en los que se verifica en el título y resumen incluyan los términos MeSH seleccionados y criterios definidos, se eliminan 133 artículos, con un resultante de 14 artículos para revisión completa.

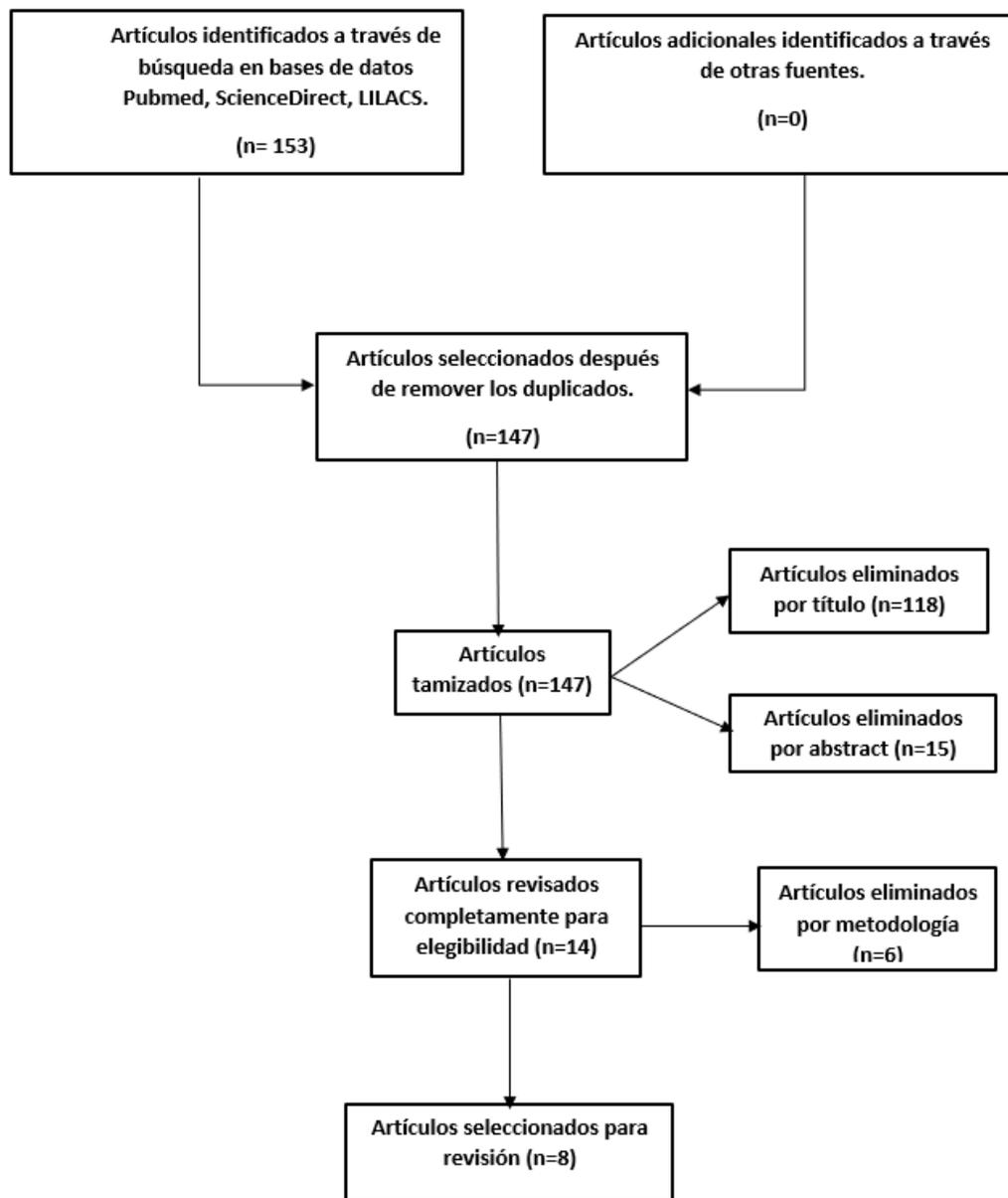
## **9. Proceso de elaboración de gráficos de datos**

Luego de seleccionar los artículos de revisión completa, se define una matriz de análisis en el cual se resumen y explican detalles importantes de los estudios como lo son los autores, año, el tipo de estudio, la población objeto de estudios, los criterios de inclusión, principales medidas de asociación y los principales resultados y conclusiones el cual se puede observar en el anexo o tabla.

## **10. Selección de fuentes de pruebas**

En el siguiente diagrama (Diagrama 1) se explica la metodología utilizada con base en PRISMA-ScR, para revisión de Alcance (25):

Figura 1. Flujo PRISMA para el proceso de revisión del alcance



Fuente: Muestra un resumen del procedimiento de búsqueda y selección realizado.

## **11. Resultados de las distintas fuentes de evidencia**

Dentro de las características demográficas de los estudios evaluados, encontramos que la población fue predominante femenina, en edad comprendidas entre cuarta y quinta década de la vida, se identificó a su vez, diversidad en los países de estudio en los que se identificaron: EE. UU. (1 artículo), Asturias (2 artículos) China (1 artículo), España (1 artículo), Brasil (1 artículo), Países bajos (1 artículo), Francia-Italia (1 artículo).

Tabla 1. Matriz de resultados de las fuentes de evidencia

Título	Descripción de los grupos
Salivary dysbiosis and the clinical spectrum in anti-Ro positive mothers of children with neonatal lupus	Un solo grupo: Controles sanos o madres enroladas en el registro de investigación para Lupus Neonatal con niños con bloqueos cardíacos y/o anticuerpos de enfermedades autoinmunes (AntiRo +) confirmadas por ELISA, no habían tomado antibióticos 3 meses antes y no estaban embarazadas.
intestinal Dysbiosis is associated with altered short-chain Fatty acids and serum-Free Fatty acids in systemic lupus erythematosus	<p>Casos: 21 pacientes con LES (Todos en remisión)            Controles: 25 pacientes sanos</p> <p>Edad promedio de 43,5 años</p> <p>Casos y controles no difirieron en edad ni distribución por sexo.</p> <p>Criterios de exclusión: Infección reciente, Diagnostico de enfermedad metabólica, Uso de antibióticos, anticuerpos monoclonales, glucocorticoides en los 6 mese previos.</p>
Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus	<p>Casos: 69 pacientes con LES            Controles: 49 pacientes sanos y 20 pacientes con dermatomiositis</p> <p>Los pacientes con LES: cumplieron al menos cuatro de los criterios de clasificación para el diagnóstico de LES establecidos por el American College of Rheumatology. El índice de actividad para LES (SLEDAI) se usó para verificar la actividad en pacientes con LES.</p> <p>El diagnóstico de dermatomiositis estuvo basado en las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio.</p> <p>Fueron incluidos pacientes no expuestos a antibióticos o medicamentos para uso externo en los 2 meses previos, sin cancer u otras enfermedades autoinmunes o embarazo.</p> <p>Los controles fueron equiparados en edad, genero y etnia.</p>
Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus	<p>Casos: 20 Pacientes con LES            Controles: 20 pacientes sanos</p> <p>Los Pacientes con LES que cumplieron con los criterios de la American College of Rheumatology. Los pacientes se encontraban en remisión y no recibían ninguna terapia</p>

Fuente: elaboración propia

Título	Descripción de los grupos
<p>Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status</p>	<p>Casos: 52 pacientes con LES            Controles: 52 Pacientes (sin LES u otras enfermedades reumáticas conocidas) - Brasileños sanos con periodontitis crónica</p> <p>De los Casos, 17 pacientes 17 no presentaban periodontitis y 35 pacientes si presentaban.            Los controles, 24 pacientes sin periodontitis, y 28 pacientes con periodontitis 28</p> <p>Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta tener al menos 18 años de edad. Los paciente no debían tener ninguna otra enfermedad reumática (excepto el síndrome de Sjögren secundario).</p> <p>Los pacientes no recibían ningún tratamiento para la enfermedad periodontal en el último 6 meses, ni uso de antibióticos en los últimos 3 meses ( y sin necesidad de antibióticos para profilaxis de endocarditis infecciosa durante el tratamiento dental), ni tampoco uso de aparatos de ortodoncia</p> <p>Los pacientes no presentaban antecedente de insuficiencia renal crónica que requiriera diálisis o después de un trasplante de riñón; tampoco estar en estado de embarazo o lactancia. A su vez, no debían presentar condiciones infecciosas agudas o crónicas en el en el momento del estudio, no presentar diagnóstico de enfermedad neoplásica en los últimos 5 años y al menos evidenciar la presencia de al menos ocho dientes.</p>
<p>Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Casos: 35 pacientes con LES y 40 pacientes con Síndrome de Sjogren primario            Controles: 974 individuos que participaron en un estudio de cohorte.</p> <p>Los pacientes controles no fueron emparejaron con pacientes con síndrome de Sjogren primario o LES.</p> <p>Se excluyeron 9 prsonas que informaron que usaban antibióticos sistémicos, terapia antipalúdica o antifúngica, para un total de 965 controles.</p> <p>Se excluyeron los pacientes con LES que usaban fármacos inmunosupresores, distintos de hidroxycicloroquina y prednisolona a dosis bajas (máximo de 7,5 mg al día). Además, el índice de actividad de la enfermedad de LES (SLEDAI) fue de &lt; 4, con el fin de seleccionar controles de enfermedad con enfermedad estable y baja actividad de enfermedad.</p>
<p>Identification of a Shared Microbiomic and Metabolomic Profile in Systemic Autoimmune Diseases</p>	<p>114 sujetos</p> <p>Casos: 27 pacientes con LES, 23 pacientes con Síndrome de Sjogren, 11 pacientes con Síndrome Antifosfolípidos y 26 pacientes con tejido conectivo indiferenciado que no cumplieran características antes mencionadas pero si características de enfermedades autoinmunes            Controles sanos: 27 pacientes</p> <p>Los controles sanos fueron emparejados por sexo, edad, etnia y geografía</p>
<p>Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients</p>	<p>Casos : 37 pacientes con LES            Controles: 36 donantes de sangre sanos de sexo y edad coincidentes</p>

Fuente: elaboración propia

Para el abordaje de la matriz de resultados de las fuentes de evidencia, remítase al anexo número 1.

## **12. Síntesis de los resultados**

Dada la cantidad de artículos encontrados con base en la temática abordada y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos, se definió abordar los hallazgos inicialmente con un análisis descriptivo general de manera resumida, y posteriormente con un análisis descriptivo detallado por puntos de interés de permitan identificar los resultados principales evidenciados en los artículos.

Se tuvo presente que para un análisis temático como se puede presentar en una revisión de alcance, se considera flexible, se pueden llegar a presentar inconsistencias en dicho análisis (21), por lo que el equipo trabajo con más de un revisor que analizó los hallazgos. Los tres coautores del presente documento contribuyeron en el análisis de los hallazgos, con el apoyo de un cuarto revisor externo metodológico y experto en revisión científica, como árbitro y verificación de dudas en el desarrollo y análisis de la revisión de alcance, verificación y aclaración de hallazgos identificados, y en la verificación de inconsistencias, con participación en las discusiones. Este proceso incluyó sesiones de capacitación y de estandarización del procedimiento, para garantizar la calidad del mismo.

***Año de Publicación:*** de los ocho artículos incluidos para la revisión de alcance, todos (8) eran artículos de revistas científicas. Ninguno era capítulos de libros, comunicaciones de conferencias o tesis previamente realizadas.

Con relación al año de publicación, en los tipos de artículos revisados se destaca un aumento importante de la cantidad de trabajo empírico relacionado con la disbiosis de manera general, y cada vez más con enfoque a las enfermedades autoinmunes. Se identificó que, desde el primer artículo seleccionado en el 2014, hay un incremento y en el estudio de la disbiosis con relación a las enfermedades autoinmunes como lo muestra la figura 2; y particularmente en artículos de revistas.

**Figura 2:** Año de Publicación



Fuente: elaboración propia.

**Tipo de Estudio:** De los 8 artículos seleccionados, se identificó que el tipo de estudio más destacado fue el tipo “casos y controles” con 7 artículos (87.5%), y un artículo (12.5%) con diseño cross-sectional.

**Enfoque Investigativo:** como se señaló previamente, los ocho artículos incluidos en la revisión de alcance, todos son de artículos de revistas científicas con impacto en ranking de publicaciones Calificación Scimago Q1 (26).

De los artículos, cinco (62.5%) realizan un estudio de la disbiosis en la microbiota gastrointestinal y su relación con la patología de LES, siendo el enfoque más importante (gastrointestinal) en la búsqueda científica. Dos artículos realizan un abordaje de la disbiosis en la microbiota oral y su relación con el Lupus Eritematosos Sistémico (25%); y finalmente solo un artículo (12.5%), aborda la disbiosis desde la microbiota cutánea.

### **Razón (Ratio) Firmicutes/Bacteroidetes**

En esta revisión se han evaluado diferentes hallazgos en los estudios seleccionados dentro de los cuales cabe resaltar la medida: razón 'ratio de Firmicutes/Bacteroidetes', dos grandes phylas de las siete principales clasificaciones taxonómicas de los microorganismos descritas en la literatura que conforman la microbiota humana y cuya relación es aproximadamente (60/25). En pacientes con LES, esta razón (ratio) o proporción se caracteriza por una disminución en la phyla Firmicutes y un aumento en la phyla Bacteroidetes, esta última representada por microorganismos gram – negativos y anaerobios que normalmente se encuentran colonizando la mucosa intestinal pero que a su vez tienen potencial de influenciar vías metabólicas que desencadenan en procesos inflamatorios tales como la fosforilación oxidativa y vías de utilización de glicanos (27).

Un aspecto importante por resaltar en los estudios analizados (ver matriz Resultados de las distintas fuentes de evidencia), es que en todos ellos se determinó si los cambios se debían a factores extrínsecos como variables demográficas o diferencias en la ingesta nutricional pero no hubo diferencias significativas entre los controles sanos y los pacientes con Lupus, tampoco se evidenció influencia de la duración de la enfermedad o las manifestaciones clínicas.

En el estudio presentado por Arancha, y col. 2014 se evaluó la relación entre disbiosis en este caso específicamente intestinal y LES(Arancha, et al. 2014) concluyeron que en los pacientes con Lupus los microorganismos más predominantes eran del filo Bacteroidetes por tanto la disminución de la razón Firmicutes/Bacteroidetes era de aproximadamente 2.5 veces; es decir en pacientes con LES (LES) la mediana fue de 1.97 vs 4.86 en pacientes sanos con una significancia estadística de  $p < 0.002$  confirmado a través de pruebas moleculares como qPCR (Proteína C reactiva cuantitativa) y genéticas 16S rRNA (ARN ribosomal 16S), estos hallazgos a su vez eran de gran relevancia ya que la familia de Bacteroidetes es capaz de interferir en procesos proinflamatorios como el estrés oxidativo.

En el trabajo presentado por Rodríguez Carrio, y col. 2017 encontraron una disminución de la razón (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroidetes* vs controles sanos estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), adicionalmente evidenció una producción alterada de ácidos grasos de cadena corta en pacientes con Lupus dada predominantemente por la presencia de propionato en las heces de estos pacientes, lo cual cobra relevancia ya que el propionato que es producido predominantemente por *Bacteroidetes* y tiene un importante papel en procesos inflamatorios, el estrés oxidativo y moléculas de adhesión que también están relacionadas en fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y su posible relación de estas manifestaciones clínicas en pacientes con antecedentes de Lupus. Dentro de su estudio también evidenció el aumento de los niveles séricos de ácidos grasos libres en pacientes sanos con disminución de la razón (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroidetes* pero sin alteración en la producción de ácidos grasos de cadena corta.

Por otra parte, (Taco A van der Meluen, y col. 2019) buscaron evaluar si existía diferencias entre la microbiota oral y gastrointestinal de pacientes con Sjögren y LES respecto a controles sanos concluyendo que no existían diferencias entre la microbiota gastrointestinal de los pacientes con Sjögren y Lupus en el cual predominaba la disminución de la razón (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroidetes* contrario a los controles sanos, así como también, una disminución en la diversidad de la microbiota que a su vez puede estar relacionada con procesos proinflamatorios. En cuanto a la microbiota oral sí encontraron diferencias, pero estas fueron consideradas como un hallazgo secundario a la resequedad de la mucosa oral que experimentan los pacientes con síndrome de Sjögren.

Con respecto a la respuesta regulatoria relacionada con la composición de la microbiota intestinal en pacientes con LES versus controles sanos (Patricia Álvarez, y col. 2016) concluyeron que los pacientes con LES en los cuales la microbiota presentaba una razón (*ratio*) de *Firmicutes/Bacteroidetes* disminuida dada por una mayor proporción de bacteroidetes presentaban un aumento en la expresión de Th17 (Células T helper 17) evidenciada luego de ajustar la regresión lineal múltiple

por peso, índice de masa corporal y perfil lipídico ( $p < 0.05$ ,  $r^2 > 0.6$ ) las cuales a su vez aumentaban la producción de citoquinas pro-inflamatorias como la IL -17 que ha demostrado afectar tejidos como pulmón, riñones y piel en estos pacientes.

### ***Diversidad microbiana***

La microbiota humana puede variar en cuanto a su composición dependiendo de la localización y las necesidades del hospedero, ahora bien, el desbalance de los microorganismos en las enfermedades autoinmunes se puede evidenciar no solo a nivel gastrointestinal sino también oral y cutáneo como se expondrá a continuación.

A lo largo de la vida, la composición y funcionamiento de la microbiota cutánea es similar a nivel taxonómico siendo predominantemente conformadas por *Firmicutes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*, las cuales a pesar de las variabilidades en los microambientes causados por agresiones externas permanecen estables por tanto es posible evaluar si existen diferencias en la composición y cantidad de la microbiota en pacientes con enfermedades autoinmunes como el Lupus en contraste con los pacientes sanos. Estudios realizados en pacientes con Lupus evidenciaron que existe una disminución en la diversidad de los microorganismos de la piel a diferencia de los controles sanos, lo más interesante es que las diferencias también fueron demostradas a nivel del microbioma, siendo más heterogéneo en los pacientes con Lupus (Cancan, y col. 2019).

A nivel cutáneo, a diferencia de lo observado en la microbiota intestinal en los pacientes con Lupus se encontró una mayor riqueza de la phyla *Firmicutes* dadas por la genera de *Corynebacterium 1* y *Staphylococcus* y de este último en las especies *aureus*, *epidermidis* y *hominis* (Cancan, y col. 2019); cabe destacar que en este estudio no solo se determinó la composición microbiana, sino también si estos hallazgos podían contribuir como marcador diagnóstico y predictivo.

Se evaluó a nivel de género la combinación de *Staphylococcus* y *Corynebacterium 1* con un valor de AUC ROC: 0.8945 (IC 95% 0.8366 – 0.9517) y a nivel de especies las de *Staphylococcus aureus*, *hominis* y *epidermidis* y se obtuvo un valor de AUC

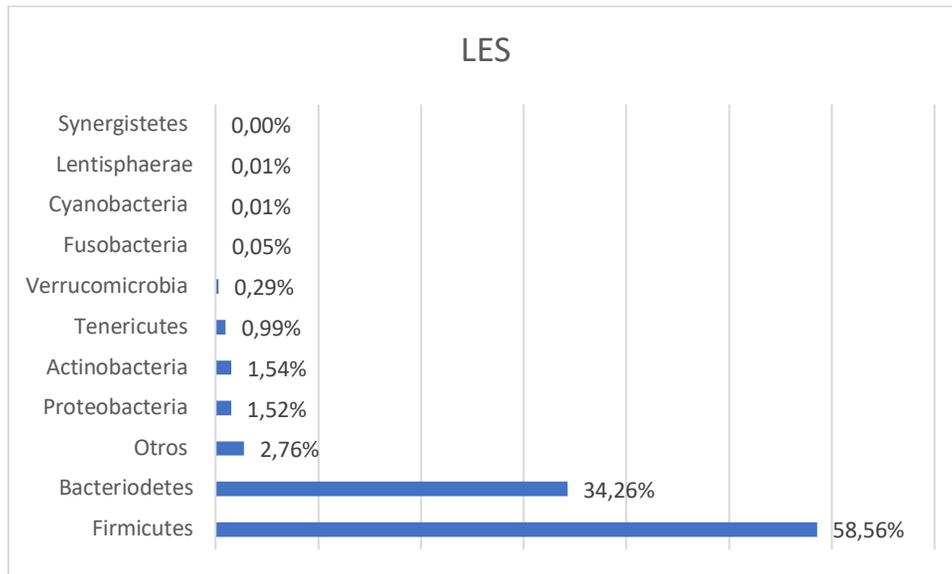
ROC: 0.9832 (IC 95% 0.9650 – 1.001), con lo que (Cancan, y col. 2019), dejan la puerta abierta para futuros estudios de estos potenciales nuevos marcadores no solo en Lupus sino en otras enfermedades autoinmunes. A su vez ellos comentan, que es importante resaltar que el género *Staphylococcus* está relacionada con el metabolismo de las purinas y la producción de lipopolisacáridos contribuyendo potencialmente con la progresión de las lesiones en los pacientes con Lupus mediante la activación de Th17 que afecta el sistema de complemento y favorece el daño tisular a nivel de órganos como los riñones.

En la microbiota oral la composición está dada por 16 phylas en las cuales predominan *Actinobacterias*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* y en las cuales también se presentan diferencias entre pacientes anti-Ro+ versus controles sanos (Clancy, y col. 2020) caracterizadas por disminución en la diversidad de la microbiota con predominio de los microorganismos oportunistas cuyos antígenos son inductores o potenciadores de respuestas inmunológicas mediadas por células T y por ende también a la progresión del Lupus. Estos hallazgos también fueron evidenciados en otro estudio (Días, y col. 2017) en el cual no solo se observó una disminución en la diversidad sino también un aumento en la carga bacteriana relacionada con periodontitis en los pacientes con Lupus en contraste con la de los controles sanos, la importancia radica en que estos microorganismos no solo están relacionados con la producción de interleuquinas pro-inflamatorias como la IL-6, IL-17 e IL-33 a nivel oral, sino que también fueron encontradas a niveles séricos.

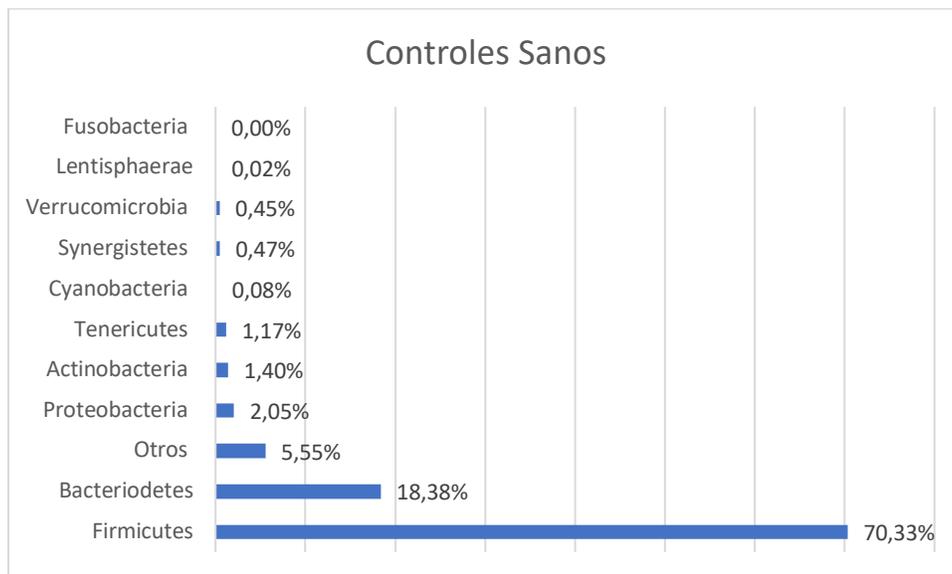
En la microbiota intestinal las 4 phylas predominantes son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias* siendo de mayor relevancia y más estudiada por sus posibles asociaciones causales con la fisiopatología del Lupus la razón (*ratio*) *Firmicutes/Bacteroidetes*, la cual se encuentra disminuida en pacientes con Lupus dada por el predominio de *Bacteroidetes* (Arancha, y col. 2014) aproximadamente 2.5 veces el porcentaje de *Firmicutes* (Figura 3) con una significancia estadística ( $p < 0.01$ ), lo anterior se traduce en la disminución de la presencia de bacterias de la familia de *Lachnospira* conocidas por la producción de ácidos grasos de cadena corta con potencial antiinflamatorio y el aumento de otras

como la *Prevotella* cuyos antígenos son capaces de inducir las respuestas inmunológicas medidas por células Th17 (Bellocchi, et al. 2019).

**Figura 3.** Composición de la microbiota en muestras fecales de pacientes con Lupus y controles sanos a nivel de Phyla.



Fuente: modificado de Arancha Hevia et al. mBio 2014; doi:10.1128/mBio.01548-14. (el presente gráfico se tomó y modifíco con fines académicos)



Fuente: modificado de Arancha Hevia et al. mBio 2014; doi:10.1128/mBio.01548-14. (el presente gráfico se tomó y modifíco con fines académicos)

### 13. Discusión y conclusiones

De una manera importante, los 8 artículos abordados, destacan aspectos relevantes como son la diferencia en microbiota según localización en el cuerpo, la amplia variabilidad de la microbiota intestinal en comparación con la cutánea, entre otros aspectos que facilitarán la profundización futura de relación.

Nuestra revisión de alcance permitió revelar, la diferencia clara en la composición de la microbiota, según la localización en el cuerpo; y a su vez, dependiendo del enfoque patológico, se identificó en algunos casos, una relación disminuida entre la razón (*ratio*) de *Firmicutes/Bacteroidetes* en región gastrointestinal, mientras que en piel la razón (*ratio*) de bacterias *Firmicutes/Bacteroidetes* se ve aumentada, pero la diversidad se ve disminuida.

Con base en los resultados evidenciados en el estudio de Cancan, y col. 2019, se plantea un interrogante, donde al realizar análisis de las lesiones ocasionas en el LES, la presencia de ciertos microorganismos, podrían ser considerados como factores diagnósticos y pronósticos de la condición clínica. No obstante, se deberá tener presente si dicho análisis, abordaje y procedimientos realmente podría ser costo efectivo. Por lo anterior se requiere y faltaría un mayor tipo de estudios de estas características que permita reunir la evidencia suficiente para considerar estos indicadores como marcadores de la enfermedad.

A su vez, otros estudios mostraron que la microbiota intestinal presenta mayor variabilidad, mientras que la microbiota cutánea es más estable a pesar de las agresiones externas; no obstante, dicha microbiota cutánea evidencia alteración en procesos patológicos como son el LES.

Uno de los tópicos que llamo la atención en la presente revisión de alcance, fue identificar en varios estudios el abordaje de la disbiosis en otras patologías autoinmunes. De allí que, en las lesiones de piel de pacientes con patologías como síndrome de Sjögren, dermatomiositis y LES, evidencian la presencia simultánea de

microorganismos como son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis*, está relacionada con enfermedades autoinmunes.

Esta revisión del alcance apunta a una serie de direcciones importantes para la investigación futura; por ejemplo, el mecanismo fisiopatológico de la influencia de los microorganismos en las diferentes enfermedades crónicas y autoinmunes. A su vez, el metabolismo de los lipopolisacáridos y de ácidos grasos se ven influenciados por la presencia de bacterias gram negativas, haciendo que aumente la permeabilidad intestinal y generando liberación de citoquinas proinflamatorias como IL 6, lo que favorece a un estado de inflamación crónica como se puede evidenciar en patologías como la obesidad (26,27). Por lo anterior vale la pena evaluar si dicho mecanismo fisiopatológico se presenta en enfermedades autoinmunes como el LES, y si esta condición podría ser una posible explicación a las manifestaciones clínicas del LES como puede ser el daño tisular a nivel renal.

De igual manera, se evidencia la falta de mayor soporte de la evidencia por medio de estudios analíticos; a su vez, si bien puede haber alguna relación entre la disbiosis y la patología de Lupus Eritematosos Sistémico, en los estudios analizados, no se evidencia con claridad la identificación temporal de los sucesos relacionados entre la disbiosis que preceda a las manifestaciones del LES, o si dicha alteración (disbiosis) se presenta durante la patología activa.

Teniendo en cuenta los hallazgos anteriores, y del rol importante que tiene la microbiota en las diferentes patologías crónicas, valdría la pena ahondar aún más, si el tratamiento de la disbiosis con factores modificables como son la dieta y hábitos del individuo pudiesen llegar a ser potencial tratamiento que permita retrasar o disminuir las manifestaciones de las complicaciones de la enfermedad, y sin los efectos adversos que presentan los tratamientos farmacológicos a largo plazo.

En este documento se ha buscado proporcionar una descripción general de la naturaleza, extensión y rango de investigación empírica, publicada en revistas, en los últimos 10 años que abordan explícitamente la disbiosis de la microbiota oral, gastrointestinal y cutánea como factor asociado en la etiología del LES.

Es precisamente, la misma falta de profundidad mediante estudios científicos, y los interrogantes respecto a aspectos de causalidad de la disbiosis para la patología de LES, que con la presente revisión de alcance, se abre la posibilidad de profundizar a futuro en esta área, y que dicha profundización sea la plataforma de la búsqueda de nuevas estrategias de prevención y promoción de la salud, diagnóstico e intervenciones de patologías autoinmunes como el LES; a su vez, ser la plataforma de análisis a profundidad, de otras patologías autoinmunes que podrían llegar a tener relación fisiopatológica e inmune en su causalidad con la disbiosis.

#### **14. Financiación y Conflicto de Interés**

En el presente desarrollo y diseño del artículo, se emplearon recursos propios de los autores, y la información de evidencia científica se obtuvo por medio de las plataformas institucionales de la Universidad del Rosario y las bases de datos en las que tiene suscripción la universidad.

Los autores del presente documento declaran no presentar conflicto de interés alguno, son médicos de profesión, laboran actualmente en entidades publicas y privadas como son: Compensar EPS, secretaria Distrital de Salud, Centro de investigación Solano y Terront servicios médicos limitada, actualmente son maestrantes de epidemiología.

## BIBLIOGRAFIA

1. NIH HMP Working Group et al. "The NIH Human Microbiome Project." *Genome research* vol. 19,12 (2009): 2317-23. [DOI: [10.1101/gr.096651.109](https://doi.org/10.1101/gr.096651.109)]
2. Moreno del Castillo María Cristina, Valladares-García Jorge, Halabe-Cherem José. Microbioma humano. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [serial on the Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Jan 30]; 61(6): 7-19. [DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2018.61.6.02>]
3. Clavel T, Gomes-Neto JC, Lagkouvardos I, Ramer-Tait AE. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol Rev.* 2017 ;279(1) :8–22. [DOI : [10.1111/imr.12578](https://doi.org/10.1111/imr.12578)]
4. Almaguer Luis Enrique, Martínez Wilmer, Guach Hevia David. Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2018 feb [citado 04 de octubre de 2019]; 17(1): 48-57. [DOI: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2094>]
5. Demirkaya E, Sahin S, Romano M, Zhou Q, Aksentijevich I. New Horizons in the Genetic Etiology of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus-Like Disease: Monogenic Lupus and Beyond. *JCM.* 5 de marzo de 2020;9(3):712. [DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030712>]
6. Anaya J-M, Shoenfeld Y, Villarraga A, Levy R, Cervera R. Autoimmunity. 18 de Julio del 2013. [DOI:[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/pdf/Bookshelf\\_NBK459447.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/pdf/Bookshelf_NBK459447.pdf).]
7. Anaya J-M, Ramírez-Santana C, Álzate MA, Molano-González N, Rojas-Villarraga A. The Autoimmune Ecology. *Front Immunol* [Internet]. 26 de abril de 2016 [citado 16 de enero de 2021];7. [DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00139>]

8. Anaya J-M. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther.* diciembre de 2010 ;12(6):147, ar3175. [DOI: <https://doi.org/10.1186/ar3175>]
9. Lockwood C, dos Santos KB, Pap R. Practical Guidance for Knowledge Synthesis: Scoping Review Methods. *Asian Nursing Research.* diciembre de 2019;13(5):287-94. [DOI: [doi.org/10.1016/j.anr.2019.11.002](https://doi.org/10.1016/j.anr.2019.11.002)]
10. Li B-Z, Zhou H-Y, Guo B, Chen W-J, Tao J-H, Cao N-W, et al. Dysbiosis of oral microbiota is associated with systemic lupus erythematosus. *Archives of Oral Biology.* mayo de 2020; 113:104708. [DOI: [10.1016/j.archoralbio.2020.104708](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104708)]
11. Acharya A, Chan Y, Kheur S, Jin LJ, Watt RM, Mattheos N. Salivary microbiome in non-oral disease: A summary of evidence and commentary. *Archives of Oral Biology.* noviembre de 2017; 83:169-73. [DOI: [10.1016/j.archoralbio.2017.07.019](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.07.019)]
12. Cameron SJS, Huws SA, Hegarty MJ, Smith DPM, Mur LAJ. The human salivary microbiome exhibits temporal stability in bacterial diversity. Marchesi J, editor. *FEMS Microbiology Ecology.* septiembre de 2015;91(9): fiv09. [DOI: [10.1093/femsec/fiv091](https://doi.org/10.1093/femsec/fiv091)]
13. Nikitakis N, Papaioannou W, Sakkas L, Kousvelari E. The autoimmunity-oral microbiome connection. *Oral Dis.* octubre de 2017;23(7):828-39. [DOI: [10.1111/odi.12589](https://doi.org/10.1111/odi.12589)]
14. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 1 de julio de 2012;23(4):446-57.
15. Nova, E., Montero, A., Gómez, S., & Marcos, A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico.* Gómez Candela C, Sastre Gallego A (eds). Barcelona: Glosa, (2004) 9-21.
16. EMEI | Inmunidad innata y adaptativa [Internet]. [citado 23 de octubre de 2020]. [DOI: <https://epidemiologiamolecular.com/inmunidad-innata-adaptativa/>]

17. Xu H, Liu M, Cao J, Li X, Fan D, Xia Y, et al. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *J Immunol Res* [Internet]. 27 de octubre de 2019 [Citado 23 de octubre de 2020];2019. [DOI: 10.1155/2019/7546047]
18. Rosser EC, Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun.* 2016; 74:85-93. [DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.009>Get rights and content]
19. Weyrich LS, Dixit S, Farrer AG, Cooper AJ, Cooper AJ. The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease. *Australas J Dermatol.* 2015 Nov;56(4):268-74. [DOI: 10.1111/ajd.12253. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25715969].
20. Huang C, Yi X, Long H, Zhang G, Wu H, Zhao M, Lu Q. Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2020 Mar; 108:102391. [DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102391. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31883828].
21. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009 May 29;324(5931):1190-2. [DOI: 10.1126/science.1171700. PMID: 19478181; PMCID: PMC2805064].
22. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Sci.* diciembre de 2010;5(1):69. [DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>]
23. Pham MT. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. 2014;15. [DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1123>]
24. Holloway, I., & Todres, L. The status of method: flexibility, consistency, and coherence. *Qualitative research,* 2003; 3(3), 345-357. [DOI: <https://doi.org/10.1177/1468794103033004>]

25. Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O'Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D, Moher, D, Peters, MD, Horsley, T, Weeks, L, Hempel, S et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473. [DOI: 10.7326/M18-0850].

26. Farías N MM, Silva B C, Rozowski N J. MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD. *Revista chilena de nutrición.* junio de 2011;38(2):228-33. [DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>]

27. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México.* 1 de octubre de 2013;78(4):240-8. [DOI: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004]

Anexo 1.

Autores	Año	Título	Revista o Journal	Diseño	Descripción de los grupos	Hallazgos principales	Microbiota
<p>R.M. Clancy, M.C. Marion, H.C. Ainsworth, M.J. Blaser , M. Chang , T.D. Howard , P.M. Izmirly, C. Lacherc, M. Massona, K. Robinsa, J.P. Buyona, C.D. Langefeld</p>	<p>2020</p>	<p>Salivary dysbiosis and the clinical spectrum in anti-Ro positive mothers of children with neonatal lupus</p>	<p>Journal of Autoimmunity</p>	<p>Cross Sectional</p>	<p>Un solo grupo: Controles sanos o madres enroladas en el registro de investigación para Lupus Neonatal con niños con bloqueos cardíacos y/o anticuerpos de enfermedades autoinmunes (AntiRo +) confirmadas por ELISA, no habían tomado antibióticos 3 meses antes y no estaban embarazadas.</p>	<p>Las madres con antiRo + presentaron disminución en la diversidad de la microbiota salival, y se identificó en ellas la presencia de <i>Acinetobacterias</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Fermicutes</i>.</p> <p>Hallazgos de antígenos bacterianos como inductores o potenciadores de la respuesta patogénica autoinmune en las madres con antiRo +</p>	<p>Oral/ Diversidad microbiota</p>

<p>Javier Rodríguez-Carrio<sup>1</sup>, Patricia López<sup>2</sup>, Borja Sánchez<sup>1</sup>, Sonia González<sup>3</sup>, Miguel Gueimonde<sup>1</sup>, Abelardo Margolles<sup>1*</sup>, Clara G. de los Reyes-Gavilán<sup>1*</sup> and Ana Suárez</p>	<p>2017</p>	<p>Intestinal Dysbiosis is associated with altered short-chain Fatty acids and serum-Free Fatty acids in systemic lupus erythematosus</p>	<p>Frontiers in Immunology</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>Casos: 21 pacientes con LES (Todos en remisión)          Controles: 25 pacientes sanos</p> <p>Edad promedio de 43,5 años</p> <p>Casos y controles no difirieron en edad ni distribución por sexo.</p> <p>Criterios de exclusión:          Infección reciente,          Diagnostico de enfermedad metabólica,          Uso de antibióticos,          anticuerpos monoclonales,          glucocorticoides en los 6 meses previos.</p>	<p>*La razón (<i>ratio</i>) de <i>Firmicutes</i> a <i>Bacteroidetes</i> (F/B) estuvo fuertemente asociada con los niveles séricos de ácidos grasos libres en los controles sanos, aun después de controlar los factores de confusión, asociación que no se encontró en pacientes con lupus, donde se observó una disminución de la relación F/B y un aumento de los niveles séricos de ácidos grasos libres (FFA).</p> <p>*Una producción alterada de ácidos grasos de cadena corta se relacionó con la disbiosis intestinal en los pacientes con lupus, mientras que los niveles de ácidos grasos de cadena corta se corresponden con los niveles de ácidos grasos libres en sangre en los controles sanos.</p> <p>*Si bien no se encontró diferencia significativa del perfil sérico de FFA entre los casos y los controles, si se reportó la presencia de patrones distintos de FFA en los casos.</p> <p>*Los ácidos grasos libres omega-3 inmunomoduladores se correlacionaron positivamente con la relación F/B en los controles sanos, pero no en los pacientes con LES.</p>	<p>Gastrointestinal</p>
---	-------------	---	--------------------------------	--------------------------	--	--	-------------------------

<p>Cancan Huanga, b,1, Xiaoqing Yia, b,1, Hai Longa, b, Guiying Zhanga,b, Haijing Wua,b, Ming Zhaoa,b,**, Qianjin Lu</p>	<p>2020</p>	<p>Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus</p>	<p>Journal of Autoimmunity</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>Casos: 69 pacientes con LES Controles: 49 pacientes sanos y 20 pacientes con dermatomiositis</p> <p>*Los pacientes con LES: cumplieron al menos cuatro de los criterios de clasificación para el diagnóstico de LES establecidos por el American College of Rheumatology.</p> <p>*El índice de actividad para LES (SLEDAI) se usó para verificar la actividad en pacientes con LES.</p> <p>*El diagnóstico de dermatomiositis estuvo basado en las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio.</p> <p>*Fueron incluidos pacientes no expuestos a antibióticos o medicamentos para uso externo en los 2 meses previos, sin cáncer u otras enfermedades autoinmunes o embarazo.</p> <p>*Los controles fueron equiparados en edad, género y etnia.</p>	<p>*La diversidad de la comunidad microbiana no mostró ser diferente entre los grupos según el índice de Shanon, pero sí mostró diferencias en el grupo de casos según el índice de Simpson.</p> <p>*Los resultados indicaron que la estructura del microbioma de la piel de los pacientes con LES fue significativamente diferente de la de los pacientes sanos, con mayor heterogeneidad en la comunidad microbiana, tanto en la piel sana como en la piel con lesiones, de los pacientes con LES.</p> <p>*Las alteraciones de la comunidad microbiana de la piel de los pacientes con LES se correlacionaron con varias características clínicas: niveles bajos de complemento sérico, sexo, afección renal y miositis.</p> <p>*Varios taxones bacterianos como <i>Staphylococcus (Aureus y epidermidis)</i> se identificaron como posibles marcadores de lesiones cutáneas de LES.</p> <p>*El resultado del análisis de correlación indicó que el incremento en la abundancia de <i>Staphylococcus aureus</i> en la ruta de infección podría ser atribuida a La disbiosis entre géneros de <i>Staphylococcus</i> en las lesiones de los pacientes con LES.</p>	<p>Cutánea/ Diversidad microbiota</p>
--	-------------	--	------------------------------------	------------------------------	---	--	---

						<p>*Los cambios en la composición y la abundancia en la microbiota cutánea en pacientes con LES sugiere que la disbiosis microbiana está asociada con LES</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

<p>Arancha Hevia,a Christian Milani,b Patricia López,c Adriana Cuervo,d Silvia Arboleya,a Sabrina Duranti,b Francesca Turroni,b* Sonia González,d Ana Suárez,c Miguel Gueimonde,a Marco Ventura,b Borja Sánchez,a* Abelardo Margolles</p>	<p>2014</p>	<p>Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus</p>	<p>Mbio</p>	<p>Casos y Controles</p>	<p>Casos: 20 Pacientes con LES Controles: 20 pacientes sanos</p> <p>Los Pacientes con LES que cumplieron con los criterios de la American College of Rheumatology. Los pacientes se encontraban en remisión y no recibían ninguna terapia</p>	<p>*Se identificó de manera específica la presencia de disbiosis, dada por un aumento de Bacteroidetes en el grupo con LES.</p> <p>*Se identificó una disminución en la tasa de <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i></p>	<p>Gastrointestinal</p>
---	-------------	--	-------------	------------------------------	---	---	-------------------------

<p>Jôice Dias  Corrêa 1, Débora  Cerqueira  Calderaro 2, Gilda  Aparecida  Ferreira 2, Santuza  Maria Souza  Mendonça 1, Gabriel R  Fernandes 3, E  Xiao 4, Antônio Lúcio  Teixeira 2, Eugene J  Leys 5, Dana T  Graves 4, Tarcília  Aparecida Silva 6 7</p>	<p>2017</p>	<p>Subgingival  microbiota  dysbiosis in  systemic lupus  erythematosus:  association  with  periodontal  status</p>	<p>microbiome</p>	<p>Casos y  controles</p>	<p>Casos: 52 pacientes con  LES  Controles: 52 Pacientes  (sin LES u otras  enfermedades reumáticas  conocidas)  Brasileños sanos con  periodontitis crónica</p> <p>*De los Casos, 17 pacientes  17 no presentaban  periodontitis y 35  pacientes si presentaban.  Los controles, 24 pacientes  sin periodontitis, y 28  pacientes con periodontitis  28</p> <p>Como criterios de inclusión  se tuvo en cuenta tener al  menos 18 años.</p> <p>Los paciente no debían  tener ninguna otra  enfermedad reumática  (excepto el síndrome de  Sjögren secundario).</p> <p>Los pacientes no recibían  ningún tratamiento para la  enfermedad periodontal  en el último 6 meses, ni  uso de antibióticos en los  últimos 3 meses ( y sin  necesidad de antibióticos  para profilaxis de  endocarditis infecciosa  durante el tratamiento  dental), ni tampoco uso de  aparatos de ortodoncia.</p>	<p>En los pacientes controles, a  presencia de periodontitis resultó  en un aumento de la diversidad  microbiana, mientras que en los  pacientes con LES (casos), se  evidenció una disminución de la  diversidad microbiana en los sitios  enfermos.</p>	<p>Oral</p>
--	-------------	--	-------------------	-------------------------------	---	---	-------------

					<p>Los pacientes no presentaban antecedente de insuficiencia renal crónica que requiriera diálisis o después de un trasplante de riñón; tampoco estar en estado de embarazo o lactancia. A su vez, no debían presentar condiciones infecciosas agudas o crónicas en el momento del estudio, no presentar diagnóstico de enfermedad neoplásica en los últimos 5 años y al menos evidenciar la presencia de al menos ocho dientes.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Taco A van der Meulen 1, Hermie J M Harmsen 2, Arnau Vich Vila 3, Alexander Kurilshikov 4, Silvia C Liefers 5, Alexandra Zhernakova 4, Jingyuan Fu 4, Cisca Wijmenga 4, Rinse K Weersma 6, Karina de Leeuw 5, Hendrika Bootsma 5, Fred K L Spijkervet 7, Arjan Vissink 7, Frans G M Kroese 5</p>	<p>2019</p>	<p>Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Journal of autoimmunity - ScienceDirect</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>Casos: 35 pacientes con LES y 40 pacientes con Síndrome de Sjogren primario          Controles: 974 individuos que participaron en un estudio de cohorte.</p> <p>*Los pacientes controles no fueron emparejados con pacientes con síndrome de Sjogren primario o LES.</p> <p>*Se excluyeron 9 personas que informaron que usaban antibióticos sistémicos, terapia antipalúdica o antifúngica, para un total de 965 controles.</p> <p>*Se excluyeron los pacientes con LES que usaban fármacos inmunosupresores, distintos de hidroxicloroquina y prednisona a dosis bajas (máximo de 7,5 mg al día). Además, el índice de actividad de la enfermedad de LES (SLEDAI) fue de &lt; 4, con el fin de seleccionar controles de enfermedad con enfermedad estable y baja actividad de enfermedad.</p>	<p>*Se observó una relación Firmicutes / Bacteroidetes más baja en muestras fecales de pacientes con LES en comparación con los controles de la población.</p> <p>*Se encontró una relación Firmicutes / Bacteroides similarmente más baja en los pacientes con SSP en comparación con los controles de la población</p> <p>*La mayoría de los géneros asociados con cada enfermedad se compartió entre pacientes con SSP y LES en comparación con los controles de la población.</p> <p>*La diferencia en la abundancia relativa de bacterias individuales fue mucho mayor entre pSS y SLE en comparación con los controles de población, que la variación entre las dos enfermedades.</p> <p>*La abundancia relativa de especies de Bacteroides es característica de pacientes con pSS y SLE, pero no está asociada con el estado de Ro60 / SSA.</p> <p>*La abundancia relativa de Bacteroides vulgatus, Bacteroides uniformis y Bacteroides ovatus fue significativamente mayor en pacientes con SSP y LES que en los controles de la población.</p> <p>*La composición de la microbiota intestinal de los pacientes con SSP y</p>	<p>Oral/          Gastrointestinal/          Diversidad          microbiota</p>
---	-------------	--	--	--------------------------	---	---	---

						<p>LES son muy similares entre sí, pero difieren significativamente de los individuos de la población general. Por el contrario, la composición de la microbiota oral difiere entre pacientes con SSp y LES.</p> <p>*La fuerte predisposición femenina en pacientes con SSp y LES puede haber explicado una pequeña proporción de la diferencia en la composición general de la microbiota intestinal entre los pacientes con SSp / LES y los controles de la población.</p> <p>*Se identificó que el uso de Inhibidores de Bomba de Protones se ha asociado con una mayor abundancia relativa de microbiota oral en la composición de la microbiota intestinal.</p> <p>*La relación Firmicutes / Bacteroidetes baja se comparte entre dos enfermedades con una superposición significativa en la patogénesis (es decir, SSp y LES), pero no con las enfermedades reumáticas sistémicas en general.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

<p>Chiara Bellocchi 1 2, Álvaro Fernández-Ochoa 3 4, Gaia Montanelli 1, Barbara Vigone 1, Alessandro Santaniello 1, Rosa Quirantes-Piné 3 4, Isabel Borrás-Linares 3 4, Maria Gerosa 2, Carolina Artusi 2, Roberta Gualtierotti 2, Antonio Segura-Carrettero 3 4, Marta E Alarcón-Riquelme 5 6, Lorenzo Beretta 7</p>	<p>2019</p>	<p>Identification of a Shared Microbiomic and Metabolomic Profile in Systemic Autoimmune Diseases</p>	<p>Journal of clinical medicine</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>114 sujetos</p> <p>Casos: 27 pacientes con LES, 23 pacientes con Síndrome de Sjögren, 11 pacientes con Síndrome Antifosfolípidos y 26 pacientes con tejido conectivo indiferenciado que no cumplían características antes mencionadas pero si características de enfermedades autoinmunes</p> <p>Controles sanos: 27 pacientes</p> <p>Los controles sanos fueron emparejados por sexo, edad, etnia y geografía</p>	<p>*Se identificó una mayor abundancia de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Ruminiclostridium</i>, <i>Streptococcus</i> en todos los pacientes con enfermedades autoinmunes vs los controles sanos.</p> <p>*Se evidenció una reducción de <i>Lachnoclostridium</i>, <i>Lachnospira</i> y <i>Sutterella</i> en todos los grupos de enfermedades autoinmunes vs controles sanos.</p> <p>*Los pacientes con enfermedades autoinmunes comparten perfiles metabolómicos y de microbioma intestinal.</p>	<p>Gastrointestinal</p>
---	-------------	---	-------------------------------------	--------------------------	---	---	-------------------------

<p>Patricia López 1, Banesa de Paz 1 2, Javier Rodríguez-Carrio 1, Arancha Hevia 2, Borja Sánchez 2, Abelardo Margolles 2, Ana Suárez 1</p>	<p>2016</p>	<p>Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients</p>	<p>Scientific reports</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>Casos : 37 pacientes con LES          Controles: 36 donantes de sangre sanos de sexo y edad coincidentes</p>	<p>*Se identifico una mayor frecuencia de células Th 17 en los pacientes con LES en comparación con los controles, especialmente en los que presentaban anticuerpos anti ADN.</p> <p>*El análisis de la microbiota fecal en el grupo de los controles reveló una correlación negativa entre la frecuencia de los firmicutes y el tamaño del subconjunto Th 17, siendo estas correlaciones confirmadas por los análisis de regresión lineal multivariante ajustados por peso, IMC y lípidos en sangre.</p> <p>*Los niveles de IFN<math>\gamma</math> se correlacionaron negativamente con los Bacteroidetes y positivamente con los Firmicutes y la proporción Firmicutes/Bacteroidetes en los pacientes.</p> <p>*Las diferencias en la composición de la microbiota fecal entre los pacientes con LES y los controles provocaron diferentes respuestas inmunes in vitro.</p> <p>*Los niveles séricos de IFN<math>\gamma</math>, la citoquina prototípica Th1 estaban ligeramente reducida en los pacientes con LES, y se correlacionaron directamente en los pacientes, con la cantidad de Firmicutes y con la proporción de Firmicutes a bacteroidetes, siendo este desequilibrio la principal característica de la disbiosis del LES</p>	<p>Gastrointestinal</p>
---	-------------	---	---------------------------	--------------------------	---	--	-------------------------

					<p>e independiente de la duración de la enfermedad, el estilo de vida y los factores relacionados con la dieta.</p> <p>*El papel sugerido que desempeña Sinergistas, una bacteria intestinal poco conocida en el LES, se correlacionó negativamente con la Bacteroides y positivamente con la proporción de Firmicutes a Bacteroides en los controles sanos, mientras que en los pacientes con LES se mostró una fuerte correlación negativa con los niveles séricos de IL-6.</p> <p>*Un proinflamatorio y la citoquina promotora de Th17 aumentó en los pacientes con LES. Además, la cantidad de sinergistas tendió a reducirse cuando aumentó el título de anticuerpos anti-ADN, característico del LES. Lo que llevaron a evaluar el posible papel de los sinergistas intestinales en el desarrollo de respuestas inmunes humorales protectoras.</p> <p>*Las respuestas inmunitarias alteradas asociadas a la disbiosis intestinal podrían restablecerse, mediante la suplementación de cepas bacterianas beneficiosas capaces de inducir respuestas supresoras. Además dentro de los hallazgos se revelaron un posible papel de los sinergistas intestinales en el desarrollo de anticuerpos protectores naturales anti-PC IgM.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

