

Relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes



Relationship of the intestinal microbiota with autoimmune diseases

Relação da microbiota intestinal com doenças autoimunes

Martínez Peláez, Jackie Patricia; Ormaza Garate, Bryam Pau; Pucha Aguinsaca, Karina Fernanda

 **Jackie Patricia Martínez Peláez**
jackiemartinezpelaez@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

 **Bryam Pau Ormaza Garate**
bryamormazagarate@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

 **Karina Fernanda Pucha Aguinsaca**
karina.pucha@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 6, núm. 16, 2023
editor@revistavive.org

Recepción: 22 Noviembre 2022
Aprobación: 15 Diciembre 2022
Publicación: 14 Febrero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414343021/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.213>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: La microbiota intestinal es la colección de microorganismos que habitan el sistema gastrointestinal de un ser humano. Estos microorganismos incluyen bacterias, virus, hongos y otros patógenos. La microbiota intestinal juega un papel importante en la salud general del cuerpo, ya que puede influir en el sistema inmune, la digestión y la absorción de nutrientes, y la producción de ciertas vitaminas. **Objetivo.** Determinar la relación entre la microbiota intestinal y enfermedades autoinmunes donde los microorganismos de la flora juegan un papel fundamental en la regulación de los diferentes mecanismos de defensa. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática, fue recopilada y clasificada la información usando el protocolo PRISMA, con la relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes, cuyo algoritmo de búsqueda: (Relationship) and (intestinal) and (microbiota) and (autoimmune) and (diseases) entre los años 2017-2022. Finalmente, se encontraron 167 artículos. **Conclusión.** La microbiota intestinal puede tener una relación importante con el desarrollo y la progresión de algunas enfermedades autoinmunes, y el tratamiento con probióticos y prebióticos puede tener un efecto beneficioso en el curso de estas enfermedades, donde los microorganismos de la flora intestinal pueden desempeñar un papel crucial en la regulación del sistema inmune del cuerpo.

Palabras clave: Microbiota, Enfermedades Autoinmunes, Probióticos.

Abstract: The intestinal microbiota is the collection of microorganisms that inhabit the gastrointestinal system of a human being. These microorganisms include bacteria, viruses, fungi and other pathogens. The gut microbiota plays an important role in the overall health of the body, as it can influence the immune system, digestion and absorption of nutrients, and the production of certain vitamins. **Objective.** To determine the relationship between the intestinal microbiota and autoimmune diseases where the microorganisms of the flora play a fundamental role in the regulation of the different defense mechanisms. **Methodology.** A systematic review was performed, information

was collected and classified using the PRISMA protocol, with the relationship of intestinal microbiota with autoimmune diseases, whose search algorithm: (Relationship) and (intestinal) and (microbiota) and (autoimmune) and (diseases) between the years 2017-2022. Finally, 167 articles were found. **Conclusion.** Gut microbiota may have an important relationship with the development and progression of some autoimmune diseases, and treatment with probiotics and prebiotics may have a beneficial effect on the course of these diseases, where gut flora microorganisms may play a crucial role in regulating the body's immune system.

Keywords: Microbiota, Autoimmune Diseases, Probiotics, Autoimmune Diseases.

Resumo: A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos que habitam o sistema gastrointestinal de um ser humano. Esses microrganismos incluem bactérias, vírus, fungos e outros agentes patogênicos. A microbiota intestinal desempenha um papel importante na saúde geral do corpo, pois pode influenciar o sistema imunológico, a digestão e a absorção de nutrientes e a produção de determinadas vitaminas. **Objetivo.** Determinar a relação entre a microbiota intestinal e as doenças autoimunes, nas quais os microrganismos da flora desempenham um papel fundamental na regulação dos diferentes mecanismos de defesa. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática, as informações foram coletadas e classificadas utilizando o protocolo PRISMA, com a relação da microbiota intestinal com doenças autoimunes, cujo algoritmo de busca: (Relationship) and (intestinal) and (microbiota) and (autoimmune) and (diseases) entre os anos de 2017-2022. Ao final, foram encontrados 167 artigos. **Conclusões.** A microbiota intestinal pode ter uma relação importante com o desenvolvimento e a progressão de algumas doenças autoimunes, e o tratamento com probióticos e prebióticos pode ter um efeito benéfico no curso dessas doenças, em que os microrganismos da flora intestinal podem desempenhar um papel crucial na regulação do sistema imunológico do corpo.

Palavras-chave: Microbiota, Doenças autoimunes, Probióticos, Doenças autoimunes.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano se encuentra formado por millones de microorganismos capaces de sobrevivir a condiciones extremas del medio y del huésped. La piel, el intestino y demás mucosas se encuentran colonizados por un centenar de bacterias, virus y parásitos, cuyo conjunto de microorganismo forman la flora normal del cuerpo humano, más conocido como la microbiota. La primera definición aceptada fue hecha por Lederberg en el año 2001 donde dio nombre a la microbiota como “la comunidad ecológica en equilibrio de microorganismos comensales, patógenos y simbióticos que comparten nuestro espacio corporal” (1,2).

Datos importantes dan a conocer que el cuerpo humano se encuentra constituido por más de 10 microorganismos que se distribuyen en todas partes del cuerpo, siendo el área del intestino la más extensa en cantidad.

Entre los principales microorganismos presentes en la microbiota intestinal están; *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes* (3). Además, gracias al avance tecnológico de la biología molecular y secuenciación masiva de los microorganismos que habitan en la flora se conoce que este codifica cerca de 3.3 millones de genes, siendo mucho mayor a la cantidad de genes de los humanos (4). En cuanto a la clasificación del microbiota intestinal, está distribuido en tres grandes grupos según sus funciones; bacterias patógenas, microorganismo comensales benéficos y patógenos sensibles.

Los microorganismos comensales benéficos son los encargados de mantener un equilibrio simbiótico huésped entre el huésped y el microbiota, además, son los encargados de la interacción con los diferentes órganos y tejidos de manera positiva y no patógena. Durante una enfermedad o un proceso infeccioso se produce una alteración en el equilibrio entre los microorganismos patógenos y sensibles, donde los microorganismos beneficiosos intentan corregir esta alteración por medio de la inhibición de la flora patógena (4,5).

En cuanto a la microbiota patógena, en ausencia de un proceso infeccioso esta se no se encuentra en el organismo o se encuentra en cantidades muy bajas controladas por el sistema inmunitario, por su parte, el tracto gastrointestinal se encuentra constituido por una barrera biológica y física que funciona como mecanismo de defensa contra el medio externo, no solo es aislar al medio interno, sino por mantener un equilibrio entre el medio externo e interno y regular el sistema inmune del individuo. Otra de las funciones importantes que cumple la microbiota que habita en el intestino, es la absorción y metabolismo de los diferentes nutrientes, y restricción el acceso y sobrepoblación de microorganismo patógenos causante de enfermedades (6).

La microbiota intestinal está relacionada con una amplia gama de enfermedades autoinmunes, cuyo papel se fundamenta en una homeostasis del sistema inmunitario. La microbiota se forma inicialmente por factor genético y factores ambientales externos donde juega un papel importante en la formación del microbioma. La alteración de esta microbiota afecta directamente el sistema inmune generando una serie de alteraciones de origen inmunitario. La mayor parte de la microbiota del cuerpo se encuentra en el intestino grueso, específicamente en el colon, y varios factores que tienen la capacidad de alterar esta composición, entre los que destacan la edad, dieta y la ubicación geográfica (7,8).

El aumento de las enfermedades de origen autoinmune es un problema de salud pública que afecta directamente a cerca de 20 millones de individuos en todo el mundo, representando una de las primeras causas de muertes en mujeres menores de 65 años. En la actualidad existen más de 100 enfermedades del sistema inmune que afecta a la mayor parte de órganos y sistemas (9,10). Este trabajo de investigación tiene como objetivo determinar la relación entre la microbiota intestinal y enfermedades autoinmunes, donde los microorganismos de la flora juegan un papel fundamental en la regulación de los diferentes mecanismos de defensa, ya que, con numerosos estudios realizados ante el aumento de enfermedades autoinmunes en todo el mundo, es posible demostrar que la disbiosis o desequilibrio en la microbiota intestinal puede desencadenar respuestas autoinmunitarias y por lo tanto, puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

METODOLOGÍA

Para la ejecución de la presente revisión sistemática se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Pubmed y Google Scholar. La búsqueda se llevó a cabo utilizando términos específicos para identificar estudios relacionados con la microbiota intestinal y las enfermedades autoinmunes, para la obtención de información se usaron descriptores del DeCs y operadores booleanos con el presente algoritmo de búsqueda: (Relationship) and (intestinal) AND (microbiota) AND (autoimmune) AND (diseases).

Se realizó también una revisión inicial de los estudios identificados basada en los títulos y resúmenes. Fueron seleccionados aquellos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión estudios que investiguen la relación entre la microbiota intestinal y enfermedades autoinmunes, publicados en inglés y español, en revistas científicas, entre los años 2017-2022. Se extrajeron los datos relevantes de los estudios, como la población estudiada, los métodos de evaluación de la microbiota intestinal, los métodos de diagnóstico de las enfermedades autoinmunes, los resultados y las medidas de resultado.

Fueron analizados los datos extraídos de los estudios incluidos, los resultados de las búsquedas son presentados utilizando Figura 1 y Tabla 1. Finalmente, fueron seleccionado 167 artículos. Luego, se procedieron a eliminar 15 artículos por estar duplicados, se encontraron también 95 artículos que no cumplieron con los principales criterios de búsqueda tras leer el título y el resumen. Además, después de analizar a profundidad el contenido de 47 artículos adicionales, se tomó la decisión de excluirlos. Al final, solo quedaron 10 artículos que fueron considerados para el desarrollo del objetivo planteado al inicio (Figura 1).

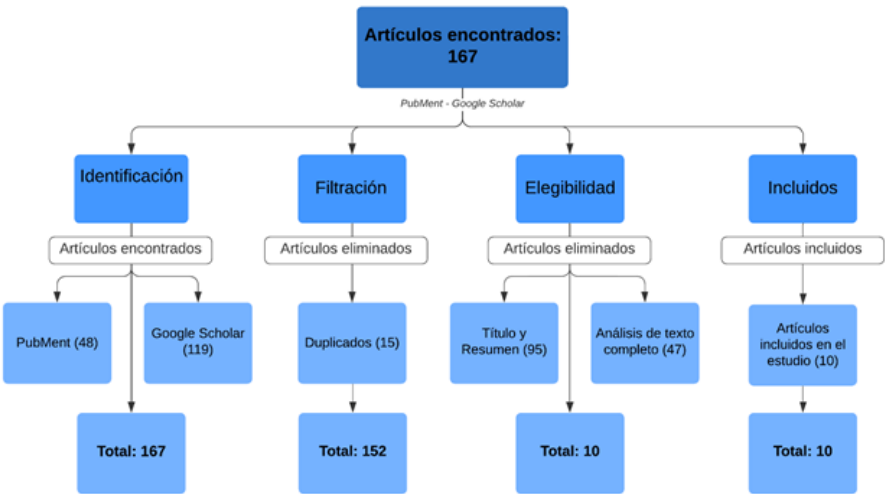


Figura 1
Proyección del flujo de búsqueda de información para la identificación de estudios elegibles

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Las enfermedades del sistema inmunitario se caracterizan por una alteración de los mecanismos de defensa, atacando a las propias células y tejidos del organismo;

como consecuencia de este proceso se genera una reacción inflamatoria del sistema, dañando los diferentes órganos y alterando la correcta funcionalidad del mismo. A continuación, se detallan las enfermedades autoinmunes que presentan mayor relación con la microbiota intestinal y mayor evidencia científica. En la Tabla 1 se muestra el proceso de sistematización de los artículos seleccionados siguiendo como criterios los datos del autor, años publicación, tipo de publicación y principales hallazgos.

Tabla 1
Criterios de sistematización de las fuentes

Autor	Año	Año(s)	Principales hallazgos
Chen et al., (11)	2021	Revisión sistemática	Hay evidencia científica preliminar pero sólida que respalda un eje intestino-enfermedades en la enfermedad de Crohn principalmente en modelos preclínicos, si existe una asociación entre la dieta, la disbiosis intestinal y la gravedad radiológica de la EC.
Meng et al., (12)	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	La disbiosis de la microbiota intestinal se asocia con enfermedades reumáticas, principalmente con alteraciones de la microbiota posiblemente no específicas.
Hedra et al., (13)	2021	Revisión sistemática	Esta revisión sistemática revisa que existe una relación entre la microbiota intestinal y la diabetes mellitus gestacional.
Mora et al., (14)	2019	Revisión sistemática	La diversidad de la microbiota intestinal se asocia con los casos y los controles de BE en la mayoría de los estudios. Sin embargo, se encuentran diferencias taxonómicas y de género, pero no estadísticamente en todos los estudios.
Malby et al., (15)	2019	Revisión sistemática	Se ha informado que una disbiosis intestinal alterada en pacientes con Esclerosis Múltiple es diferencialmente abundante en comparación con los controles sanos, aunque con poca consistencia en los niveles de evidencia.
Probst Lin, (16)	2018	Revisión sistemática	La microbiota intestinal es posiblemente crucial en la propagación de enfermedades inflamatorias del tipo y puede ser objeto de un beneficio terapéutico.
Peters, Minicucci et al., (17)	2022	Revisión sistemática	Se ha observado una menor diversidad de la microbiota intestinal y reducida en pacientes con artritis reumatoide. En este sentido, se han sugerido enfoques para disminuir la inflamación y restaurar la microbiota. Entre ellos se incluye la administración oral de probióticos.
Vagstad et al., (18)	2021	Revisión sistemática	Las intervenciones dietéticas con una mayor riqueza de fibra parecen más efectivas para mejorar los resultados específicos de la enfermedad, así como para alterar de manera beneficiosa el microbioma intestinal en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente EDC.
Chu et al., (19)	2021	Revisión sistemática	En esta revisión sistemática, identificamos el probiótico asociado con pacientes con AR en comparación con los controles. Se necesitan más investigaciones en el futuro para evaluar la relación profunda entre la AR y el microbioma.
Casado-Alvarez, Marco-Gale et al., (20)	2019	Revisión sistemática	En la actualidad el campo de evidencia que relaciona la microbiota intestinal y diversas enfermedades neurológicas está creciendo notablemente. Existen interesantes estudios que relacionan la microbiota intestinal con la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington.

Mecanismo fisiopatológico

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que habitan el intestino. Estos microorganismos tienen un papel importante en la salud humana y pueden influir en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que la alteración del equilibrio normal de la microbiota (conocida como disbiosis) puede estar implicada en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (13). La disbiosis puede ser causada por factores como el uso prolongado de antibióticos, el consumo excesivo de alimentos procesados y la falta de una dieta saludable (14).

Se ha sugerido que la disbiosis puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes de varias maneras. En primer lugar, los cambios en la microbiota intestinal pueden alterar la barrera intestinal, permitiendo que sustancias tóxicas o antígenos pasen a la circulación sanguínea y desencadenan una respuesta inmune anormal. En segundo lugar, la disbiosis puede afectar la producción de ciertas sustancias por parte de la microbiota, como el ácido butírico, que tienen un efecto inmunomodulador (15,16).

Además, se ha identificado que la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo y la regulación del sistema inmune. Por ejemplo, se ha descubierto que la microbiota intestinal puede estimular la producción de ciertas células inmunitarias, como las células T reguladoras, que juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune (17).

En resumen, la microbiota intestinal puede tener un papel importante en el mecanismo fisiopatológico de las enfermedades autoinmunes a través de la disbiosis, la alteración de la barrera intestinal y la influencia en la regulación del sistema inmune. Sin embargo, todavía hay mucho que se desconoce sobre

cómo exactamente la microbiota puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes y más investigación es necesaria para comprender completamente el mecanismo fisiopatológico subyacente (18-20).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune desmielinizante que afecta el sistema nervioso central. El sistema inmunológico de los pacientes que padecen esta enfermedad se caracteriza por la pérdida progresiva de la banda de mielina que recubre las fibras nerviosas, provocando el daño axonal y posterior muerte de la neurona (21).

Los pacientes con esclerosis múltiple desarrollan síntomas que van desde la pérdida de la sensibilidad, control motor, hasta el deterioro cognitivo de la memoria con discapacidad crónica. Estudios mencionan que existe una disbiosis de la microflora intestinal, donde se puede observar una disminución de los microorganismos *Lactobacillus*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, y *Bacterioides* y un aumento de *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Akkermansia* y *Blautia* (22,23).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una de las patologías del sistema inmunitario donde se genera una inflamación sistémica. Las características de esta enfermedad son la sensibilidad e inflamación articular y daños de la articulación sinovial. Como consecuencia de esta alteración se genera una discapacidad del paciente llevando a una muerte prematura del mismo. En sí el origen exacto de la artritis reumatoide no es del todo clara, donde se le atribuye una predisposición genética se suman a factores externos que lo rodean (24,25).

Recientes investigaciones han puesto bajo análisis a los anticuerpos antiproteínas citrulinadas presentes en pacientes con artritis reumatoide, donde se pueden encontrar anticuerpos citrulinados de inmunoglobulina, mucho antes de la presentación clínica de la enfermedad. Este hallazgo pone en manifiesto que la artritis reumatoide se deriva inicialmente de las mucosas del intestino y boca, donde la respuesta clínica favorable de algunos fármacos antibacterianos en la artritis reumatoide respalda la hipótesis de la relación directa entre la microbiota intestinal y esta patología (26).

Diabetes tipo I

La diabetes *mellitus* tipo 1 al igual que las demás, es una enfermedad autoinmune que ataca mayoritariamente a jóvenes menores de 20 años, siendo más prevalente en el continente europeo consecuencia de los factores ambientales externos. La Diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas por linfocitos T (CD4 y CD8.) (27).

Un estudio realizado en ratones experimentales evidencia que la dieta juega un papel importante en el desarrollo de diabetes tipo 1, donde los ratones no diabéticos alimentados con una dieta a base de caseína al 10%, y por otro lado una alimentación con comida regular a base de cereal, los resultados evidencian

que los roedores alimentados con base de caseína tenía una incidencia más alta de presentar diabetes tipo 1, incluso llevándolo a la diabetes insulino dependiente en los próximos 200 a 250 días. Estos datos son muy interesantes ya que el porcentaje de caseína de la dieta es igual a la caseína de la leche de vaca. Además, otro estudio menciona que los niños con diabetes *mellitus* tipo 1 presentaron anticuerpos dirigidos con la albúmina (proteína) sérica bovina (28). Estas dos hipótesis respaldan la evidencia de que la dieta podría ser una de los desencadenantes de la diabetes tipo 1 (29,30).

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico al igual que las otras enfermedades es una alteración del sistema inmunológico, de la cual se desconoce con exactitud su origen; está afecta principalmente a mujeres con predisposiciones genética, donde las hormonas, la microbiota intestinal y los factores ambientales externos juegan un papel importante en su desarrollo. Estudios recientes relacionan la flora intestinal con la progresión y gravedad de la enfermedad (31,32).

Lupus eritematoso sistémico tiene como característica principal la presentación de hiperactividad de los anticuerpos y respuesta aberrante frente a los antígenos citoplasmáticos y nucleares, además en los análisis de la composición de la microbiota se puede observar una disbiosis intestinal con un aumento de microorganismos del género filo *Bacteroides* y una disminución de los *Firmicutes*. Estas dos bacterias son el componente más abundante de la flora intestinal. Además de un estudio con modelos de ratones con Lupus eritematoso sistémico donde también se observó la composición de la flora intestinal y se pudo evidenciar niveles de disminuidos de *Lactobacillaceae* con niveles elevado de *Lachnospiraceae* (33,34).

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico que afecta al tracto gastrointestinal y se caracteriza por inflamación y daño a la mucosa intestinal. Las dos formas más comunes de EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Se ha demostrado que la microbiota intestinal puede tener un papel en el desarrollo y el curso de la EII (35). La microbiota intestinal de las personas con EII a menudo es diferente de la de las personas sin esta enfermedad y se ha descubierto que ciertos tipos de bacterias están más presentes en las personas con EII. Además, se ha demostrado que la disbiosis (alteración del equilibrio normal de la microbiota) puede estar implicada en el desarrollo de la EII (36).

Es importante recordar que la microbiota intestinal puede tener un papel importante en el mecanismo fisiopatológico de las enfermedades autoinmunes a través de la disbiosis, la alteración de la barrera intestinal y la influencia en la regulación del sistema inmune. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la microbiota intestinal puede tener un papel en el desarrollo y el curso de la EII a través de la disbiosis y la influencia en la respuesta inmune (36).

Hipotiroidismo de Hashimoto

El hipotiroidismo de Hashimoto es una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmune del cuerpo ataca a la glándula tiroides, lo que lleva a una disminución en la producción de hormonas tiroideas. Esta enfermedad es la causa más común de hipotiroidismo en los países desarrollados y afecta principalmente a las mujeres (37).

La microbiota de las personas con hipotiroidismo de Hashimoto a menudo es diferente de la de las personas sin esta enfermedad sobre todo en el eje microbiota-inmunidad, además se ha mostrado que ciertos tipos de bacterias están presentes en las personas con esta enfermedad (38). Además, se ha demostrado que la disbiosis (alteración del equilibrio normal de la microbiota) puede estar implicada en el desarrollo del hipotiroidismo de Hashimoto. La disbiosis puede ser causada por factores como el uso prolongado de antibacterianos y la falta de una dieta saludable y puede contribuir al desarrollo de la enfermedad a través de la alteración de la barrera intestinal y la influencia en la regulación del sistema inmune relacionado a la epigenética propia del individuo. Aunque se conoce algo sobre la relación entre el hipotiroidismo de Hashimoto y la microbiota intestinal, todavía hay mucho que se desconoce (37,38).

CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal es una comunidad de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal humano. Estos microorganismos juegan un papel importante en la salud y el bienestar de la persona, ya que participan en el metabolismo de los nutrientes, protegen contra infecciones y sostienen el equilibrio del sistema inmune. Se ha demostrado que la microbiota intestinal está involucrada en el desarrollo y la progresión de algunas enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y la diabetes tipo 1 entre otras.

Se ha identificado que las alteraciones en la composición y la cantidad de los microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal pueden contribuir a la aparición de enfermedades autoinmunes. Además, se ha sugerido que el tratamiento con probióticos y prebióticos puede tener un efecto beneficioso en el curso de estas enfermedades.

Finalmente, se evidencia que la microbiota intestinal se encuentra relacionada con las enfermedades autoinmunes; esta relación se determina mediante el tratamiento de estas enfermedades con el uso de probióticos y prebióticos, el cual puede ser beneficioso. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para comprender plenamente esta relación y desarrollar tratamientos más eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics--A Genealogical Treasury of Words. Sci [Internet]. 2001 Apr 2 [cited 2022 Nov 23];15(7):8–8. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003

2. Opazo MC, Ortega-Rocha EM Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, et al. Intestinal Microbiota Influences Non-Intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Mar 12 [cited 2022 Nov 23];9(MAR):432. Available from: [/pmc/articles/PMC5857604/](https://pmc/articles/PMC5857604/)
3. Seksik P, Landman C. Understanding Microbiome Data: A Primer for Clinicians. *Dig Dis* [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2022 Nov 24];33(Suppl. 1):11–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/437034>
4. Dwivedi M, Ansarullah, Radichev I, Kemp EH. Alteration of Immune-Mechanisms by Human Microbiota and Development and Prevention of Human Diseases. *J Immunol Res* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2022 Nov 24];2017. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2017/6985256/>
5. Yacoub R, Jacob A, Wlaschin J, McGregor M, Quigg RJ, Alexander JJ. Lupus: The microbiome angle. *Immunobiology*. 2018 Jun 1;223(6–7):460–5. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.004
6. Antonini M, Conte M Lo, Sorini C, Falcone M. How the interplay between the commensal microbiota, gut barrier integrity, and mucosal immunity regulates brain autoimmunity? *Front Immunol*. 2019;10(AUG):1937. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01937
7. Macpherson AJ, Martinic MM, Harris N. The functions of mucosal T cells in containing the indigenous commensal flora of the intestine. *Cell Mol Life Sci C* 2002 5912 [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Nov 24];59(12):2088–96. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s000180200009>
8. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol*. 2014 Nov 1;35(11):507–17. DOI: 10.1016/j.it.2014.07.010
9. Wu WJH, Zegarra-Ruiz DF, Diehl GE. Intestinal Microbes in Autoimmune and Inflammatory Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2022 Nov 24];11. Available from: [/pmc/articles/PMC7786055/](https://pmc/articles/PMC7786055/)
10. Zhou L, Sonnenberg GF. Essential immunologic orchestrators of intestinal homeostasis. *Sci Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 24];3(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440266/>
11. Chisari E, Wouthuyzen-Bakker M, Friedrich AW, Parvizi J. The relation between the gut microbiome and osteoarthritis: A systematic review of literature. *PLoS One* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 25];16(12). Available from: [/pmc/articles/PMC8675674/](https://pmc/articles/PMC8675674/)
12. Wang Y, Wei J, Zhang W, Doherty M, Zhang Y, Xie H, et al. Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. *eBioMedicine* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Nov 25];80. Available from: [/pmc/articles/PMC9120231/](https://pmc/articles/PMC9120231/)
13. Medici Dualib P, Ogassavara J, Mattar R, Mariko Koga da Silva E, Atala Dib S, de Almeida Pititto B. Gut microbiota and gestational Diabetes *Mellitus*: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Nov 25];180. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599971/>
14. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, Bernstein CN, Van Domselaar G, Graham M, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 25];37. Available from: <http://www.msard-journal.com/article/S2211034819304079/fulltext>
15. Melbye P, Olsson A, Hansen TH, Søndergaard HB, Bang Oturai A. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* [Internet].

- 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 25];139(3):208–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427062/>
16. Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 25];29(3):261–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538183/>
 17. Pereira L, Monteiro R. Tailoring gut microbiota with a combination of Vitamin K and probiotics as a possible adjuvant in the treatment of rheumatic arthritis: a systematic review. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 25];51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36184230/>
 18. Wagenaar CA, van de Put M, Bisschops M, Walrabenstein W, de Jonge CS, Herrema H, et al. The effect of dietary interventions on chronic inflammatory diseases in relation to the microbiome: A systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Nov 25];13(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8464906/](https://pmc/articles/PMC8464906/)
 19. Chu XJ, Cao NW, Zhou HY, Meng X, Guo B, Zhang HY, et al. The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 25];60(3):1054–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450018/>
 20. Castillo-Álvarez F, marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*. 2022 Jul 1;37(6):492–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300829>
 21. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 25];36(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157392/>
 22. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2022 Nov 28];8(6):607–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696139/>
 23. Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the “MS Microbiome” Neurotherapeutics [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 28];15(1):126–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147991/>
 24. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GAM, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Nov 28];37(4):487–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28032180/>
 25. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Nov 28];74(2):415–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24291654/>
 26. O’dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ, et al. Treatment of Early Seropositive Rheumatoid Arthritis a Two-Year, Double-Blind Comparison of Minocycline and Hydroxychloroquine. *ARTHRITIS Rheum* [Internet]. 2001 [cited 2022 Nov 28];44(10):2235–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131>

27. Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular Mechanisms in Autoimmune Type 1 Diabetes: A Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Oct 1;47(2):174–92. DOI: 10.1007/s12016-014-8422-2
28. Mejía-León ME, Calderón de la Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients* [Internet]. 2015 Nov 6 [cited 2022 Nov 28];7(11):9171–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561831/>
29. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Jun 4 [cited 2022 Nov 28];387(10035):2340–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27302273/>
30. Virtanen SM. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Nov 28];17 Suppl 22:49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411437/>
31. Johnson BM, Gaudreau MC, Gudi R, Brown R, Gilkeson G, Vasu C. Gut microbiota differently contributes to intestinal immune phenotype and systemic autoimmune progression in female and male lupus-prone mice. *J Autoimmun*. 2020 Mar 1. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102420>
32. Zegarra-Ruiz DF, El Beidaq A, Iñiguez AJ, Lubrano Di Ricco M, Manfredo Vieira S, Ruff WE, et al. A Diet-Sensitive Commensal *Lactobacillus* Strain Mediates TLR7-Dependent Systemic Autoimmunity. *Cell Host Microbe*. 2019 Jan 9;25(1):113-127.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581114/>
33. Sallmann S, Fiebig B, Hedrich CM, Heubner G, Gahr M. Systemischer lupus erythematosus im Kindes- und jugendalter. *Z Rheumatol*. 2006 Nov;65(7):576–86. <https://doi.org/10.1007/s00393-006-0115-7>
34. López P, De Paz B, Rodríguez-Carrio J, Hevia A, Sánchez B, Margolles A, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2022 Nov 30];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044888/>
35. Tumani MF, Pavez C, Parada A. "Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal." *Revista chilena de nutrición* 47.5 (2020): 822-829. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182020000500822>
36. Sakamoto-Trujillo K, Arias-Gómez JS, Moreno-Gómez F. "Relación entre la colonización de la microbiota intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales. Revisión narrativa de la literatura." *Salutem Scientia Spiritus* 8.4 (2022): 56-63. <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/601>
37. Serrano-Miranda EG. "El intestino-microbiota en los ejes reguladores del metabolismo." *Pinelatinoamericana* 2.3 (2022): 225-239. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38949>
38. Astarita G, et al. "Autoinmunidad tiroidea: Mecanismos patogénicos comunes y distintivos en tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves." *Revista argentina de endocrinología y metabolismo* 49.3 (2012): 138-144. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-0342012000300006