

**ALTERACIONES EN EL PERFIL METABOLÓMICO INTESTINAL EN SUJETOS
CON ESPONDILOARTRITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

JESSICA ANDREA NARVAEZ ACENCIO

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE CIENCIAS
BOGOTÁ, COLOMBIA
2022**

**ALTERACIONES EN EL PERFIL METABOLÓMICO INTESTINAL EN SUJETOS CON
ESPONDILOARTRITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

JESSICA ANDREA NARVAEZ ACENCIO

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
MAGISTER EN CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS**

**DIRECTOR (A):
JULIETTE DE AVILA QUIROGA
CODIRECTORES:
MARIA CONSUELO ROMERO SANCHEZ
DAVID DÍAZ BAEZ**

**GRUPO DE INVESTIGACIÓN:
GRUPO DE INMUNOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE CIENCIAS
BOGOTÁ, COLOMBIA
2022**

Nota de Salvedad de responsabilidad institucional: " La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

DEDICATORIA

A mi familia especialmente mi mamá, mi esposo y mis tres hermosas bebés (Shaira, Sara y luna) quienes han sido mi principal motivación para mejorar personal y profesionalmente.

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis la Dra. Juliette De Ávila quien me ha brindado su apoyo y orientación con paciencia, corrigiendo mis errores con cariño y siempre siendo muy comprensiva frente a las diversas adversidades que se presentaron a lo largo no solo del desarrollo de la tesis sino a lo largo de mi camino como estudiante de maestría.

A mis co directores Dra. María Consuelo Romero y el Dr. David Díaz Báez por la orientación en el desarrollo de la tesis.

Al grupo de investigación de inmunología celular y molecular por permitirme ser parte de su equipo y desarrollar mi tesis.

A la Universidad el Bosque que me ha brindado las herramientas necesarias para culminar de la mejor manera posible mi Maestría.

RESUMEN

Palabras clave: Espondiloartritis, inflamación intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, metabolitos, metabolómica, Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC), Ácidos Grasos de Cadena Media (AGCM), aminoácidos ramificados, triptófano.

Antecedentes y objetivos

Las Espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades autoinflamatorias que comparten características en común; sus manifestaciones pueden ser de predominio periférico o axial. Además, se ha evidenciado inflamación intestinal clínica y subclínica en pacientes con EspA. Este compromiso intestinal podría estar asociado a alteraciones en metabolitos provenientes de la microbiota o el hospedero. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es analizar la evidencia científica existente relacionada con alteraciones en el perfil metabolómico en EspA identificando los metabolitos de mayor impacto con el compromiso intestinal.

Metodología

La revisión sistemática se desarrolló bajo los parámetros establecidos por Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se realizó una búsqueda sistemática en: Embase, PubMed, Scopus y Google scholar, complementando con búsqueda en bola de nieve utilizando términos controlados y términos libres. Se realizó evaluación de la calidad metodológica con la herramienta ROBINS-I para estudios en humanos y ARRIVE guidelines para estudios en animales. No fue posible realizar metaanálisis dada variabilidad en metodología y resultados obtenidos de los estudios incluidos.

Resultados

De 7525 registros identificados se incluyeron por título y resumen 16 artículos de los cuales se descartaron 10 estudios por no disponibilidad de texto completo, no evaluación de metabolitos en las EspA y no evaluación de alteración en metabolitos. En total se incluyeron 6 estudios (en modelo animal=1 y en humanos=5). La calidad de los estudios incluidos fue moderada a alta y el riesgo de sesgo fue moderado. Se evidenció variabilidad en los metabolitos alterados en los estudios incluidos, no se encontró ningún metabolito en común

entre los estudios incluidos. Sin embargo, se evidenció alteración en metabolitos relacionados con el metabolismo de aminoácidos, ácidos biliares y lípidos.

Recomendaciones

Las diferencias en los resultados del perfil metabólico entre pacientes con varios subtipos de EspA y sujetos sanos, así como entre pacientes EspA y otras enfermedades autoinflamatorias, son inconsistentes entre los estudios. Por lo que se identificó la necesidad de continuar estudiando el análisis metabólico principalmente de metabolitos relacionados con el compromiso intestinal ya que pueden ser útiles como marcadores tempranos antes del establecimiento de una enfermedad intestinal definida con síntomas gastrointestinales.

ABSTRACT

Keywords: Spondylarthritis, intestinal inflammation, inflammatory bowel disease, metabolites, metabolomics, Short Chain Fatty Acids (SCFA), Medium Chain Fatty Acids (MSFA), branched chain amino acids, tryptophan.

Background and objectives

Spondylarthritis (SpA) are a group of autoinflammatory diseases that share common characteristics; its manifestations can be predominantly peripheral or axial. In addition, clinical and subclinical intestinal inflammation has been evidenced in patients with SpA. This intestinal compromise could be associated with alterations in metabolites from the microbiota or the host. Therefore, the objective of this systematic review is to analyze the existing scientific evidence related to alterations in the metabolomic profile in SpA, identifying the metabolites with the greatest impact with intestinal compromise.

Methodology

The systematic review was developed under the parameters established by Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A systematic search was carried out in: Embase, PubMed, Scopus and Google scholar, complemented with a snowball search using controlled terms and free terms. Methodological evaluation was performed using ROBINS-I tool for human studies and ARRIVE guidelines for animal studies. It was not possible to

perform a meta-analysis given the variability in methodology and results obtained from the included studies.

Results

From 7525 identified records, 16 articles were included by title and abstract, of which 10 studies were discarded due to non-availability of full text, non-evaluation of metabolites in SpA, and non-evaluation of metabolite alterations. A total of 6 studies were included (in animal models=1 and in humans=5). The quality of the included studies was moderate to high and the risk of bias was moderate. Variability in the altered metabolites was evidenced in the included studies, no common metabolite was found among the included studies. However, alterations were found in metabolites related to the metabolism of amino acids, bile acids, and lipids.

Recommendations

Differences in metabolic profile outcomes between patients with various SpA subtypes and healthy subjects, as well as between SpA patients and other autoinflammatory diseases, are inconsistent between studies. Therefore, the need to continue studying the metabolomic analysis was identified, mainly of metabolites related to intestinal compromise, since they can be useful as early markers before the establishment of a defined intestinal disease with gastrointestinal symptoms.

CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCION	11
1. MARCO TEORICO	12
2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION E HIPÓTESIS	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 Objetivo principal	20
4.2 Objetivos específicos	20
5. METODOLOGIA.....	20
5.1 Pregunta fundamentada en la estructura PECO	21
5.2 Criterios de elegibilidad.....	21
5.2.1 Criterios de inclusión:.....	21
5.4 Criterios de exclusión:.....	21
5.5 Fuentes de información.....	21
5.6 Estrategia de búsqueda.....	22
5.7 Tamización y selección de estudios:.....	23
5.8 Evaluación de la calidad metodológica:	24
5.9 Extracción y análisis de datos:.....	25
6. RESULTADOS	26
7. DISCUSIÓN.....	37
8. RECOMENDACIONES	42
9. BIBLIOGRAFIA	43
10. ANEXOS	50

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Selección de palabras clave.....	22
<i>Tabla 2.</i> Evaluación del riesgo de sesgo ROBINS-I.....	28
Tabla 3. Características de estudios en humanos.....	29
Tabla 4. Descripción de estudio en animales.....	29
Tabla 5. Metabolitos alterados en modelo animal.....	32
Tabla 6. Metabolitos alterados en sujetos con EspA.....	36

CONTENIDO DE ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda términos clave.....	50
Anexo 2. Herramienta de la evaluación de la calidad metodológica: Estudio en animales	51
Anexo 3. Estudios descartados.....	55

INTRODUCCION

Las EspA son un grupo de enfermedades autoinflamatorias que se subdividen según los criterios de clasificación de European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) en cinco subtipos: Espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva (ARe), artritis psoriásica (APs), artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis indiferenciada (Taurog et al., 2016). Este grupo de enfermedades comparten manifestaciones articulares con predominio periférico o axial y manifestaciones extraarticulares tal como inflamación intestinal aguda o crónica con presentación subclínica, es decir, ausencia de síntomas gastrointestinales y presencia alteraciones en la arquitectura del epitelio intestinal evidente por histología. La inflamación intestinal subclínica en sujetos con EspA representa el 50% mientras que el 10% padecen una inflamación intestinal clínica con signos y síntomas gastrointestinales (Gracey et al., 2020)

Se han descrito alteraciones en productos metabólicos provenientes del paciente y su microbiota, que pueden influenciar el comportamiento de la enfermedad e incluso la respuesta al tratamiento. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) agrupa a la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) como otro tipo de enfermedades autoinflamatorias que comprometen el tracto gastrointestinal y han demostrado tener alteraciones en los productos metabólicos provenientes del hospedero como de su microbiota secundarios a la inflamación intestinal y disbiosis presente. Se ha descrito una relación entre las EspA y las EII por la presencia de manifestaciones extraintestinales de tipo articular en las EII y la alteración de metabolitos (Fragoulis et al., 2019; Upadhyay et al., 2022)

Actualmente, la evidencia científica relacionada con los productos metabólicos alterados en las EspA es limitada y dispersa lo que dificulta reconocer aquellos metabolitos de mayor importancia que permitan realizar estudios asociados a detección de metabolitos que faciliten un diagnóstico temprano y/o puedan ser útiles como blancos terapéuticos o predictores de la enfermedad. Por lo tanto, surge el interrogante de si existen metabolitos alterados que se asocien con las EspA y difieran de aquellos alterados en la EII y puedan ser útiles como insumo para futuros estudios que busquen

opciones de detección temprana de la enfermedad u opciones terapéuticas como blanco de ésta.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de esta revisión sistemática fue resumir y presentar la evidencia científica existente relacionada con alteraciones en el perfil metabólico de pacientes con diagnóstico de EspA, identificando los metabolitos de mayor impacto con el compromiso intestinal que permita de forma ordenada y explícita conocer la investigación científica relacionada con productos metabólicos alterados en las EspA.

1. MARCO TEORICO

Espondiloartritis: definición y epidemiología

Las EspA son un grupo de enfermedades autoinflamatorias crónicas que comparten características clínicas, radiológicas, genéticas e inmunológicas en común. Antes de 1974 se consideraban como una variante de la artritis reumatoide, pero con el descubrimiento del factor reumatoide y la seronegatividad al mismo fue posible diferenciarlas como un grupo independiente de enfermedades no autoinmunes en comparación a la artritis reumatoide. Se pueden clasificar según el predominio en su presentación clínica como EspA axial (radiográfica y no radiográfica; afectación de la columna y esqueleto axial) o EspA periférica (afectación de las articulaciones periféricas, entesis y tendones). De acuerdo con los criterios de clasificación de European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) este grupo de enfermedades reconoce cinco subtipos: EA, AR, APs, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis indiferenciada (Rudwaleit et al., 2011; Sharip & Kunz, 2020).

En 2016 la prevalencia estimada a nivel mundial de EspA correspondía al 0.2%. No obstante, a la fecha no se dispone de cifras oficiales sobre la prevalencia de las EspA. Sin embargo, según un metaanálisis que incluyó datos de 41 estudios científicos provenientes de países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú, Uruguay y Venezuela) se estima que la prevalencia de las EspA en Latinoamérica oscila entre el 0.28 al 0.9%. Este grupo de enfermedades afecta principalmente a hombres menores de 45 años de edad, con inicio de la enfermedad que puede variar entre los 28 a 40 años de edad (Citera et al., 2021).

Las manifestaciones clínicas características de las EspA incluyen la inflamación de las articulaciones, entesitis, dactilitis y sacroileítis. Sin embargo, pueden presentarse manifestaciones extraarticulares como la uveítis, psoriasis e Inflamación intestinal (Sharip & Kunz, 2020).

Patogénesis de las EspA e inflamación intestinal

La patogénesis de este grupo de enfermedades no es totalmente clara y se ha asociado con múltiples factores como la presencia de alelos HLA B27:05 y HLA B 27:04, factores ambientales, disbiosis, regulación inmunitaria y alteración en la barrera de la mucosa intestinal que podrían explicar la diversidad de manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares (Gill & Rosenbaum, 2021).

Un mecanismo se asocia con la presencia de HLA-B27 del cual se cree que a diferencia de otras moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) tiene una tendencia a plegarse lentamente en el retículo endoplasmático lo que resulta en la acumulación de la proteína, así como, a formar homodímeros por su alta afinidad entre las mismas cadenas pesadas induciendo una respuesta a proteínas mal plegadas (UPR) y autofagia lo que favorece la síntesis de citocinas proinflamatorias como: IFN- γ e IL-23 que induce la polarización de linfocitos T hacia linfocitos T auxiliares 17 (Th17) que secretan IL-17 (Sharip & Kunz, 2020). La síntesis de IL-17 independiente de IL-23 mantiene la homeostasis del epitelio intestinal. No obstante, la síntesis de IL-17 dependiente de IL-23 a partir de células Th17 se considera patogénica (Gracey et al., 2020).

La inmunidad se puede clasificar según la clase de patógeno a la cuál va dirigida. La inmunidad de tipo 1 está dirigida a virus y bacterias intracelulares establecida por los linfocitos Th1, la inmunidad tipo 2 va dirigida a helmintos y es regulada por linfocitos Th2 y finalmente, la inmunidad de tipo 3 está dirigida hacia hongos y bacterias extracelulares y se caracteriza por la producción de IL-17 e IL-22 inducidas por IL-23 que estimula la secreción por parte de Células $\gamma\delta$ T, células T invariantes asociadas a la mucosa y Linfocitos Th17. Teniendo en cuenta lo anterior, se ha planteado una hipótesis que explica la relación entre las EspA y la inflamación intestinal denominada eje intestino-articulación. La relación se basa en la presencia de células intestinales de la

inmunidad tipo 3 en las articulaciones que se cree logran migrar desde el intestino posterior a un evento inflamatorio intestinal hacia las articulaciones estableciendo allí un proceso inflamatorio. Sin embargo, los mecanismos que explican la presencia de células de la inmunidad intestinal en articulaciones no están totalmente establecidos (Gracey et al., 2020)

Metabolómica

Las moléculas pequeñas y sus productos intermedios reflejan el metabolismo del hospedero, el estudio de identificación y cuantificación de las concentraciones de estas moléculas en células y fluidos biológicos se denomina metabolómica.

Existen dos tipos de análisis metabolómico: No dirigido y dirigido. El análisis metabolómico no dirigido permite evaluar una gran diversidad de metabolitos y evaluar cambios metabolómicos identificando posibles biomarcadores, este tipo análisis mide abundancias relativas. Por otro lado, el análisis metabolómico dirigido, se basa en la identificación de cambios en metabolitos pre seleccionados y se pueden obtener concentraciones precisas de los metabolitos (Di Minno et al., 2021; Gallagher et al., 2021) .

Las plataformas utilizadas para el análisis incluyen: Cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS), espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) (Di Minno et al., 2021)

Los enfoques estadísticos univariados o multivariados pueden utilizarse para la interpretación de los datos posterior al procesamiento de los datos metabolómicos. Los más utilizados para análisis multivariado son: Análisis de componentes principales (PCA) y el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), el objetivo de ambos enfoques es identificar las diferencias de clase de un conjunto multivariado (Worley & Powers, 2013).

Microbiota y metabolitos microbianos

En el tracto gastrointestinal habita billones de microorganismos expuestos a través de una superficie cubierta de moco que limita su exposición con el epitelio luminal evitando de esta forma la translocación y consecuente respuesta inmunológica, estos

microorganismos mantienen una relación simbiótica con el ser humano y se conocen como microbiota. La microbiota cumple diversas funciones manteniendo la homeostasis intestinal y es capaz de sintetizar productos metabólicos a partir de precursores no digeribles que provienen de la dieta, algunos de sus metabolitos sintetizados son: Ácidos grasos de cadena corta (AGCC), derivados del triptófano (Indol, Indol 3-aldehído, indol 3-ácido acético, triptamina), poliaminas, entre otros. Los cuales tienen influencia sobre diversas respuestas inmunológicas. La disbiosis corresponde al desequilibrio a nivel de la composición, diversidad y abundancia de las especies de la microbiota intestinal que puede conllevar a presentar alteraciones en sus productos metabólicos (Rooks & Garrett, 2016)

La Inflamación intestinal como manifestación extraarticular se ha vinculado como un mecanismo importante en la patogénesis de la enfermedad y como consecuencia de esta puede darse una alteración en la síntesis de metabolitos producto de diferentes vías relacionadas con el metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos, carbohidratos, ácidos biliares, entre otros. Provenientes de la dieta que pueden ser metabolizados tanto por la microbiota como por el hospedero, que pueden impactar en la modulación de la respuesta inmune y la actividad de la enfermedad (Gill & Rosenbaum, 2021).

La importancia de los metabolitos derivados de la microbiota intestinal y las EspA se basan en su estrecha relación con la modulación de la respuesta inmune, ya que a diferencia de la microbiota, sus productos metabólicos logran alcanzar la circulación en condiciones fisiológicas para llegar a sitios intestinales y extraintestinales y ejercer sus diferentes funciones.

Se sabe que los AGCC como acetato, propionato y butirato producto de la fermentación bacteriana de carbohidratos no digeribles de la dieta además de ser la principal fuente energética de los enterocitos tienen un papel importante en la inmunidad al inducir fenotipos antiinflamatorios en células de la inmunidad innata y adaptativa, activación de receptores tipo G presentes en células epiteliales y hematopoyéticas inhibiendo la histona deacetilasa (HDAC) y mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal (Belkaid & Harrison, 2017; Tong et al., 2020).

Por otro lado, el triptófano es un aminoácido esencial metabolizado tanto por la microbiota como por el hospedero generando metabolitos que contribuyen a una respuesta antiinflamatoria en un estado proinflamatorio al inducir apoptosis de linfocitos T efectores. Adicionalmente, son ligandos del receptor de hidrocarburo de Arilo (AhR) que es un factor de transcripción presente en células epiteliales como en células inmunes regulando la integridad del epitelio intestinal y la inmunidad de la mucosa (Tong et al., 2020).

La microbiota además es capaz de metabolizar los ácidos biliares primarios provenientes del hígado en ácidos biliares secundarios. Estos últimos regulan y reducen la aterosclerosis al reducir la inflamación proveniente de los macrófagos al activar el receptor TGR5 y suprimir la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) (Tong et al., 2020).

Las poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) son moléculas catiónicas derivadas del ciclo de la urea tras el paso de arginina en ornitina por acción de la enzima arginasa. Sin embargo, poliaminas como putrescina y espermidina, son sintetizadas por la microbiota intestinal. Estas moléculas regulan la diferenciación celular hacia un fenotipo Th17 relacionada con la patogénesis de la enfermedad (Yang et al., 2021).

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de las EspA puede llegar a ser un reto debido a que se basa en la presencia de dos o más signos y síntomas inespecíficos. Para las EspA con predominio periférico la presencia de artritis, entesitis o dactilitis sumado a la presencia de una o dos características adicionales que incluyen manifestaciones articulares y extraarticulares son datos que permiten su diagnóstico. Mientras que en las EspA con predominio axial se basan en dolor de espalda mayor a 3 meses sumado a una o dos características clínicas (Taurog et al., 2016) Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de este grupo de enfermedades se limitan a la medición de proteínas de la fase aguda inespecíficas y marcador genético de HLA B27. Hasta el momento no existe algún biomarcador que facilite el diagnóstico y prediga la actividad de la enfermedad (Maksymowych, 2019; Molto & Sieper, 2018).

El tratamiento inicial se basa en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), seguido de medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoide(DMARD; por sus siglas en inglés) principalmente metotrexato, con posterior uso de agentes biológicos, especialmente bloqueadores de TNF alfa, cuando las terapias previas han sido ineficientes frente al manejo de los síntomas y actividad de la enfermedad (Belkaid & Harrison, 2017).

Recientemente se han implementado terapias biológicas dirigidas contra la vía IL-23/IL-17 basados en anticuerpos monoclonales anti IL-23 (Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab y Risankizumab) y anti IL-17 (Secukinumab, Ixekizumab, Netakimab, Brodalumab y Bimekizuma) (Tsukazaki & Kaito, 2020).

Antecedentes

La incidencia de Inflamación intestinal en sujetos con EspA representa el 3.7% en el momento del diagnóstico y 20 años después incrementa en 7.5% (Stolwijk et al., 2015). Se ha encontrado que el 50% de los sujetos con EspA sin signos o síntomas sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal presentan una inflamación subclínica con hallazgos histopatológicos de EII (Rooks & Garrett, 2016). Un estudio reciente realizado en Colombia encontró que el aumento de IgA secretora sérica en sujetos con EspA axial y EspA periférica refleja un compromiso intestinal subclínico y podría tener implicaciones en la actividad de la enfermedad mas no en la progresión de la misma (Arias et al., 2021). Por otro lado, otro estudio reciente demostró que la gingivitis parece ser un uno de los signos presentes en la cavidad oral que se asocian con hallazgos endoscópicos e histológicos tempranos de compromiso intestinal en sujetos con EspA (Alvarado-Julio et al., 2022).

Con el fin de entender las relaciones biológicas entre el intestino y la articulación, estudios recientes se han enfocado en el metaboloma intestinal. En el contexto de EspA se han hallado alteraciones en productos implicados en diferentes vías metabólicas relacionadas con la regulación de la respuesta inmune, el metabolismo de AGCC, metabolismo de aminoácidos de cadena lateral ramificada (BCAA; por sus siglas en inglés), metabolismo del triptófano, entre otros (Asquith et al., 2017)

Estudios realizados en humanos y modelos animales con EspA han dejado en evidencia la alteración de los diferentes metabolitos provenientes del hospedero como de la

microbiota. Un estudio realizado en sujetos con EspA e inflamación intestinal demostró que los AGCM como heptanoato y hexanoato medidos en materia fecal están regulados al alza, siendo un hallazgo diferente en comparación con la EII (Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa) en donde hay una disminución significativa de AGCC como propionato y butirato, pudiendo ser un rasgo característico de estas patologías (Scher et al., 2015).

Los BCAA han mostrado estar alterados en sujetos con EspA que presentan algún grado de inflamación intestinal entre estos Isoleucina, valina y leucina con niveles disminuidos en muestras de materia fecal. En suero de sujetos con EspA los niveles de BCAA principalmente leucina y valina han demostrado estar regulados negativamente con disminución significativa respecto a sujetos sanos (W. Wang et al., 2016).

En el caso del triptófano se han vinculado con la enfermedad diversos metabolitos producto de la degradación de la microbiota (Indol, Indol 3-aldehído, indol 3-ácido acético, triptamina) y del hospedero (Kynureína, ácido kinureico, ácido xanturico y ácido cinabarinico) relacionados con múltiples funciones de la regulación inmunitaria como ligandos de los receptores AhR (Gao et al., 2018; Yang et al., 2021).

El perfil metabolómico de las EspA puede estar fuertemente implicado en la patogénesis de la enfermedad y vinculado con el desarrollo de manifestaciones extra articulares; Sin embargo, actualmente existen grandes vacíos en la literatura asociados con la relación dada entre las EspA y los procesos inflamatorios a nivel intestinal que aunque pueden manifestarse con signos y síntomas gastrointestinales, usualmente cursan subclínicos en el contexto de alteración de metabolitos intestinales de la enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las EspA corresponden a un grupo de enfermedades autoinflamatorias que afectan el hueso, membrana sinovial, entesis y órganos extraarticulares como el intestino. Su prevalencia a nivel global oscila entre un 0.2% y un 1.61% (Karreman et al., 2017). Sus manifestaciones clínicas pueden llegar a ser tan graves que limitan y desmejoran la calidad de vida de los sujetos que la padecen. La falta de un tratamiento eficaz y el diagnóstico tardío de la enfermedad se relacionan en gran medida a la falta de

conocimiento de la patogénesis y mecanismos fisiopatológicos que permitan establecer conductas terapéuticas que disminuyan o eviten la progresión de la enfermedad y permitan su diagnóstico temprano.

La patogenia de la enfermedad se ha vinculado a la interacción de múltiples factores que la pueden desencadenar. Recientemente, se ha estudiado la disbiosis y la inflamación intestinal como parte de los factores de riesgo relacionados con las EspA. La inflamación intestinal puede ser clínica o microscópica, con o sin síntomas gastrointestinales, pero con alteración en la diversidad de especies de la microbiota con una abundancia relativa mayor de *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*, géneros de bacterias relacionadas con enfermedades inflamatorias crónicas (Stolwijk et al., 2015). Adicionalmente, dicha disbiosis puede ir acompañada con un cambio en el perfil metabólico con alteración de los productos que hacen parte de importantes vías metabólicas cumpliendo funciones asociadas a la modulación inmunológica a través del estímulo de la diferenciación celular de algunas células inmunes y producción de citocinas proinflamatorias (Asquith et al., 2017). En consecuencia, surge el interrogante base de la investigación: ¿Cuáles son los metabolitos reportados en la literatura que relacionan las EspA con el compromiso intestinal?

A pesar de la importancia que puede tener el estudio del perfil metabólico en las EspA la poca evidencia que existe es dispersa y no permite identificar ni diferenciar los productos metabólicos más relevantes asociados a la enfermedad. Es necesario consolidar la información científica existente en un documento que favorezca la rápida comprensión y sirva de insumo para futuros estudios relacionados con el diagnóstico temprano y/o tratamientos que involucre el uso de metabolitos relacionados con vías metabólicas importantes de las EspA.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION E HIPÓTESIS

¿Cuáles son los metabolitos reportados en la literatura que relacionan las EspA con el compromiso intestinal?

HIPÓTESIS

Ho: No existen metabolitos que se alteran diferencialmente en las EspA relacionados con el compromiso intestinal.

Ha: Existen metabolitos que se alteran diferencialmente en las EspA relacionados con el compromiso intestinal.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Analizar la evidencia científica existente relacionada con alteraciones en el perfil metabolómico en EspA identificando los metabolitos de mayor impacto con el compromiso intestinal.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar metabolitos alterados producto del metabolismo de la microbiota intestinal en pacientes y modelos animales con EspA
- Identificar metabolitos alterados provenientes de muestras biológicas en sujetos y modelos animales con EspA
- Establecer diferencias en alteraciones del perfil metabolómico de las EspA respecto a las descritas en EII

5. METODOLOGIA

La revisión sistemática se realizó de acuerdo a Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) que corresponden a una guía estructurada que contemplan recomendaciones basadas en 27 ítems que facilitan la elaboración de revisiones sistemáticas y metaanálisis proponiendo métodos para sintetizar y presentar hallazgos que puedan ser reproducibles y de calidad (Page et al., 2021).

Adicionalmente, se realizó el registro en prospective register of systematic reviews (PROSPERO) con el ID CRD42022309345, para evitar duplicidad con otras revisiones y reducir la posibilidad de sesgos al permitir la comparación de la revisión realizada con lo planteado en el protocolo.

5.1 Pregunta fundamentada en la estructura PECO

La formulación de la pregunta de investigación se estableció según estructura PECO: la población (P) corresponde a individuos y modelos animales con EspA. La exposición (E) está definida por los metabolitos alterados; Sin comparación o comparados con sujetos o modelos animales con EII, sanos y/o con otras enfermedades reumáticas. Y los resultados (O) comprenden la relación con el compromiso intestinal.

5.2 Criterios de elegibilidad

5.2.1 Criterios de inclusión:

- **Estudios en idioma:** Inglés o español disponibles en texto completo
- **Población de estudio:** Modelos animales o sujetos con EspA
- **Tipos de estudios:** Observacionales: Descriptivos (estudios transversales), Analíticos (estudios de casos y controles, cohortes prospectivos y retrospectivos), Estudios experimentales en animales.

5.3 Medidas de resultado:

5.3.1 Resultado primario: Alteraciones de metabolitos en sujetos o modelos animales con EspA producto del metabolismo de la microbiota intestinal y del hospedero.

5.3.2 Resultados secundarios: Compromiso intestinal medido por: presencia de inflamación intestinal subclínica (histología), signos clínicos y parámetros de laboratorio que evalúen inflamación intestinal.

5.4 Criterios de exclusión:

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

5.5 Fuentes de información

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

5.6 Estrategia de búsqueda

Búsqueda genérica en bases de datos sin restricción de tiempo con términos controlados MeSH, Emtree, DeCS y lenguaje de término libre (Tabla 1).

Los conectores que se usaron para facilitar y mejorar la búsqueda fueron: AND, OR. Se estableció una estrategia de búsqueda combinando con los conectores términos clave para cada base de datos (Anexo 1). En Google Scholar fue necesario dividir la búsqueda entre los términos relacionados con la población y la exposición/resultados.

Tabla 1. Selección de palabras clave

	VARIABLES		Términos clave
POBLACIÓN	Espondiloartritis	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Spondyloarthritis • Spondylitis, Ankylosing • Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis • spondyloarthropathy • Arthritis, Psoriatic • Arthritis, Psoriatic
		Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Spondylarthritis • Spondyloarthropathy • Axial spondyloarthritis • Psoriatic arthritis • Reactive arthritis
		Términos [DeCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Spondylarthritis • Spondylitis, Ankylosing
		Términos libres	<ul style="list-style-type: none"> • Nr-AxSpA • r-axSpA • p-SpA • Arthritis, Undifferentiated spondyloarthritis
EXPOSICIÓN Y RESULTADOS	Perfil metabólico Compromiso intestinal	Términos [MeSH]	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolome • Metabolic Profile • Amino Sugars • Tryptophan • Glycine • Serine • Mannose • acetic acid • caproates • Butyric Acid
		Términos [Emtree]	<ul style="list-style-type: none"> • Fatty acid metabolism • tryptophan metabolism • glycine • Serine • sterol metabolism • medium chain fatty acid • bile acid • pyrimidine metabolism • arginine • Fructose • acetic acid

			<ul style="list-style-type: none"> • valeric acid • Butyric Acid
		Términos libres	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinal metabolomic • intestinal metabolite • gamma-glutamyl amino acid • aminosugar metabolism • acyl carnitine • Threonine metabolism • benzoate metabolism • secondary bile acid metabolism • thymine metabolism • proline metabolism • Lysine metabolism • Nicotinate metabolism • phenylalanine metabolism • Tyrosine metabolism • galactose metabolism • Pentose metabolism • propionates metabolism

Fuente: Elaboración propia

Las estrategias de búsqueda principales se complementaron con búsquedas en bola de nieve y búsquedas manuales utilizando la herramienta Connected Papers (<https://www.connectedpapers.com/>) buscando artículos con una fuerte conexión a partir de los artículos seleccionados por texto completo en la segunda etapa de tamización (19 de octubre 2022).

5.7 Tamización y selección de estudios:

Selección de artículos:

La búsqueda y selección de los estudios se realizó por duplicado, con dos investigadores que de forma independiente realizaron la búsqueda y selección de artículos en dos etapas.

La primera etapa comprende un tamizaje inicial según título y resumen descartando aquellos que no cumplieran con criterios de elegibilidad según idioma y tipo de población. Este procedimiento se realizó a través de la plataforma Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), (Ouzzani et al., 2016) los desacuerdos entre los evaluadores se resolvieron en consenso, no fue necesaria la intervención de un tercer evaluador para llegar a consensos por discrepancias en la selección inicial.

En la segunda etapa se evaluó en texto completo los estudios que cumplieron con primera fase de tamizaje de forma independiente por los investigadores, se lograron acuerdos sin requerir un tercer evaluador.

De los artículos recuperados según motor de búsqueda, se descartaron artículos duplicados previo al inicio de la tamización a través de Mendeley.

5.8 Evaluación de la calidad metodológica:

Se realizó por duplicado, cada investigador de forma independiente evaluó la calidad de los estudios recuperados mediante el uso de herramientas que permiten evaluar el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados: ROBINS-I para estudios no aleatorizados en humanos (Sterne et al., 2016). y ARRIVE guidelines (<https://arriveguidelines.org/>) para estudios experimentales en modelos animales (Ver anexo 2).

Para estudios en modelos animales evaluados por ARRIVE: Se adaptó lista de chequeo para dar una puntuación en porcentaje (Puntaje 38=100%): < 50% baja calidad, 50 – 80% moderada calidad, >80% alta calidad.

Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I reportándolo como riesgo crítico, grave, moderado, bajo o no especificado, según los siguientes dominios:

1. Sesgo por confusión
2. Sesgo en la selección de participantes en el estudio
3. Sesgo en la clasificación de intervenciones
4. Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
5. Sesgo debido a la falta de datos
6. Sesgo en la medición de resultados
7. Sesgo en la selección del resultado informado

Se definió el juicio del riesgo de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Riesgo bajo de sesgo: El estudio tiene un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios.
- Riesgo moderado de sesgo: Se considera que el estudio tiene un riesgo de sesgo bajo o moderado para todos los dominios.

- Riesgo grave de sesgo: Se considera que el estudio tiene un riesgo grave de sesgo en al menos un dominio, pero no un riesgo crítico de sesgo en ningún dominio.
- Riesgo crítico de sesgo: Se considera que el estudio tiene un riesgo crítico de sesgo en al menos un dominio
- Riesgo de sesgo no especificado: No hay una indicación clara de que el estudio tenga un riesgo grave o crítico de sesgo y falta información en uno o más dominios clave de sesgo

5.9 Extracción y análisis de datos:

Se clasificaron en dos grupos los artículos seleccionados para su posterior análisis: Estudios realizados con humanos y estudios realizados en modelos animales. Los estudios se agruparon y analizaron en una tabla de forma descriptiva.

Dos investigadores evaluaron de forma independiente los estudios recuperados mediante la estrategia de búsqueda y excluyeron en función de títulos, resúmenes o ambos. Los mismos autores de forma independiente revisaron los estudios seleccionados para análisis de texto completo. Uno de los autores extrajo los datos en una matriz de acopio en una hoja cálculo. Cuando hubo discrepancia entre los investigadores, los datos fueron revisados y hubo discusión para llegar a un acuerdo por consenso. No fue necesaria la intervención de otros evaluadores. La síntesis narrativa se presentó mediante tablas de hallazgos de acuerdo a los datos recopilados en la hoja de acopio de Excel y clasificada según tipo de población estudiada (humanos o animales). Los datos recopilados incluyeron las siguientes variables:

- Tipo de estudio: Observacional/Experimental
- Año de publicación
- Objetivo principal del estudio
- Población de estudio: Humanos/modelos animales con EspA
- Tipo de muestra: Materia fecal/lavado intestinal
- Cohorte de pacientes
- Lugar del estudio (País)

- Técnica analítica: Cromatografía de gases-espectroscopia de masas (GC-MS), Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS).
- Tipos de metabolitos estudiados: Metabolismo microbiano, metabolismo del hospedero
- Metabolitos alterados
- Metabolitos relacionados con el compromiso intestinal

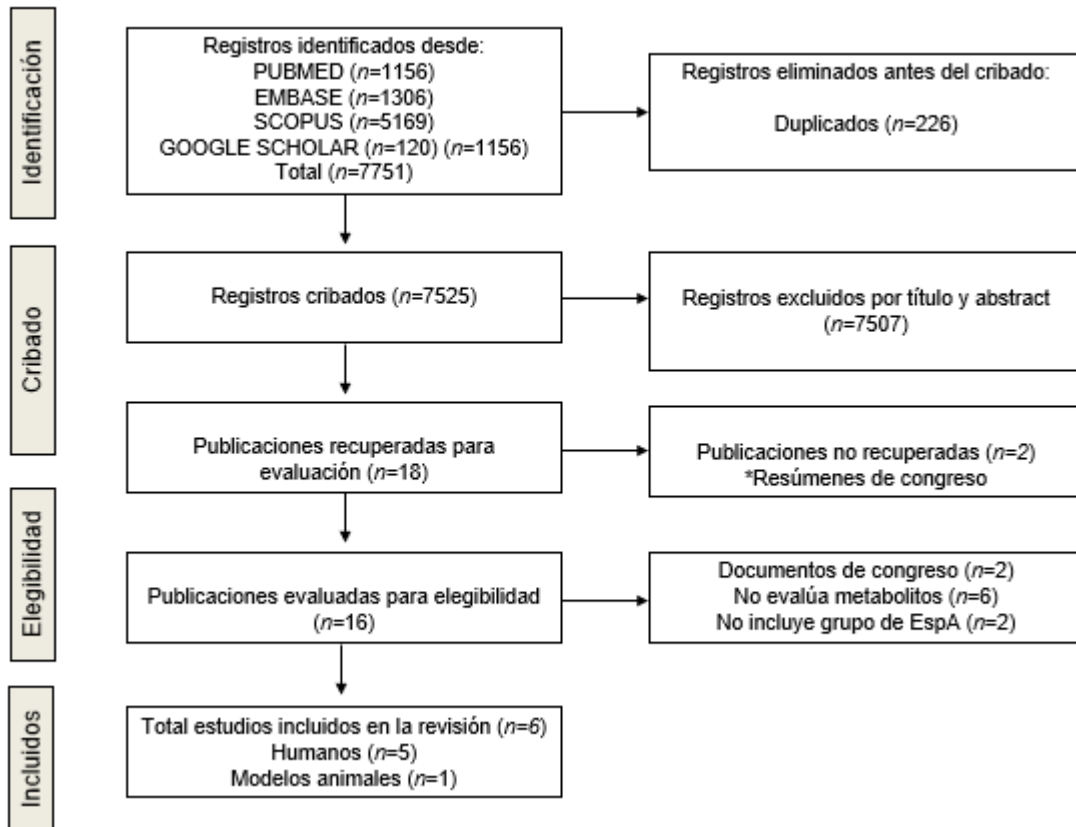
Para el presente estudio no se realizó combinación estimada dada la variabilidad en resultados obtenidos (alta heterogeneidad) y en el diseño de estudio de los estudios evaluados.

6. RESULTADOS

a) Selección de artículos

Se identificaron un total de 7751 artículos (PubMed: 1156, Embase:1306, Scopus: 5169, Google scholar: 120), antes de excluir los duplicados [$n=226$]. Para el proceso de exclusión, se revisaron el título y resúmenes de 7525 artículos, de los cuales se seleccionaron 18 artículos. Se descartaron previo a evaluación de texto completo 2 estudios que correspondían a resúmenes de congresos (Anexo 4). En la evaluación de texto completo se descartaron 10 artículos, por motivos que incluyen “No evaluación de alteración en metabolitos” [$n=6$], “Estudio de metaboloma en otras enfermedades” [$n=2$], “Documento de congreso” [$n=2$]. (Figura 1). Como resultado, se incluyeron 6 artículos de texto completo en el cuerpo principal de la revisión (Modelos animales 1 artículo y humanos 5). Además, se realizó búsqueda manual y en bola de nieve en la que no se encontró estudios distintos a los ya incluidos.

Figura 1. Selección de artículos



Fuente: Adaptado de (Page et al., 2021)

b) Evaluación de la calidad metodológica

Después del proceso de selección descrito anteriormente, se incluyeron 6 artículos, para ser sometidos a evaluación de calidad metodológica. Para estudios animales ($n=1$) (Asquith et al., 2017) se aplicó la herramienta ARRIVE, con una calidad moderada (puntaje 58%). Las principales limitaciones metodológicas para este resultado se asociaron a la falta de descripción del cuidado y seguimiento del modelo animal, no especificación de medidas de protocolos experimentales para reducir dolor y sufrimiento de los animales, no se especificó protocolo de signos de monitoreo y tampoco informó eventos adversos esperados o inesperados, no especifica tamaño de muestra ni como se decidió, no describe criterios de inclusión y exclusión, ni en la metodología ni en material suplementario.

Todos los estudios en humanos presentaron un riesgo de sesgo moderado en el dominio sesgo por confusión, esto debido a que no se reportaron ni especificaron herramientas para definir y evaluar factores de confusión que predijeran el resultado de la alteración de los metabolitos evaluados. Los demás dominios presentaron un riesgo bajo de sesgo teniendo en cuenta la selección de los participantes, así como riesgos asociados a factores propios y ambientales a los que se encontraban expuestos. En general el riesgo global de los estudios incluidos fue moderado (Tabla 2). La descripción de los artículos seleccionados se presenta en la tabla 3 y 4.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo ROBINS-I

DOMINIOS		Wang. 2022	He. 2019	Shao. 2016	Berlinberg. 2021	Scher. 2015	Riesgo por dominio
Pre intervención	Sesgo por confusión	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Intervención	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Pos intervención	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	Sesgo debido a la falta de datos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	Sesgo en la medición de los resultados	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	Sesgo en la selección del resultado informado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Riesgo por estudio		Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3. Características de estudios en humanos

Estudio	Tipo de estudio	País	Pacientes con EspA	Pacientes con otras enfermedades	Contróles sanos	Técnica analítica	Muestra
Berlinberg et al., 2021	Casos y controles	EE.UU	21 EspAax	27 EC 12 EC+ EspAax	24	LC-MS	Materia fecal y biopsia de colon distal
Wang et al., 2022	Casos y controles	China	27 APs	29 AR	36	UHPLC-Q-TOF-MS	Materia fecal
He et al., 2019	Casos y controles	EE.UU	49 EA	-	38	GC-MS	Materia fecal
Scher et al., 2015	Casos y controles	EE.UU	16 APs	15 psoriasis de piel	17	GC-MS	Materia fecal
Shao et al., 2016	Casos y controles	China	40 EA	35 AR	34	RMN	Materia fecal

EspAax: Espondiloartritis Axial; EA: Espondilitis anquilosante; AR: artritis reumatoide; APs: artritis psoriásica; EC: Enfermedad de Crohn; LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas; GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas; UHPLC-Q-TOF-MS: cromatografía líquida de ultra alta resolución junto con espectrometría de masas de tiempo de vuelo de triple cuadrupolo híbrido; RMN: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Fuente: *Elaboración propia*

Tabla 4. Descripción de estudio en animales

Estudio	Animales	Controles	Grupos	Técnica analítica	Muestra
(Asquith et al., 2017)	Ratas HLA-B27/ β 2m transgénica	WT	6 semanas edad 16 semanas de edad	UPLC/MS	Contenido cecal

UPLC/MS: espectrometría de masas basada en cromatografía de líquidos y gases de alto rendimiento; WT: Ratas silvestres (Por sus siglas en inglés)

Fuente: *Elaboración propia*

c) Síntesis de los resultados

Los estudios se estratificaron según tipo de población estudiada, modelos animales y humanos.

- **Estudio en modelos animales**

En la búsqueda de la literatura realizada solo se encontró un artículo que evaluó la alteración del perfil metabólico en un modelo de rata transgénica HLA-B27/ β 2m que modela la EspA humana (Asquith et al., 2017). Aunque no hay estudios adicionales en modelos animales para la presente revisión, se consideró importante incluir y describir resultados relevantes que pueden tener relación con estudios

realizados en humanos. Este estudio revela diferencias en la alteración de metabolitos asociados con el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos, lípidos y Xenobióticos, antes del desarrollo de la enfermedad (6 semanas de edad) y con la enfermedad establecida (16 semanas). De los 582 metabolitos identificados, 188 se encontraron regulados al alza en ratas HLA-B27/ β 2m de 16 semanas de edad y 66 regulados a la baja respecto a los controles. En ratas HLA-B27/ β 2m de 6 semanas de edad 52 metabolitos estuvieron regulados al alza y 11 regulados a la baja respecto a los controles. Las vías metabólicas compartidas en ratas de 6 y 16 semanas de edad fueron las relacionadas con el metabolismo de la glicina, serina, treonina y el metabolismo de ácidos grasos de cadena media. A continuación, se describen metabolitos alterados provenientes de la microbiota y del hospedero relacionados con el compromiso intestinal (Tabla 5)

Metabolitos relacionados con la microbiota: En el estudio incluido para esta revisión (Asquith et al., 2017) se evidenciaron metabolitos regulados al alza o a la baja respecto al grupo control, relacionados con el metabolismo de la microbiota. De los aminoácidos (histidina) que es el precursor de histamina (mediador proinflamatorio que induce en células inmunes la producción de mediadores y citocinas proinflamatorias) se encontró significativamente incrementada en el modelo animal HLA-B27, lo que podrían reflejar un cambio en el metabolismo colónico y probable disbiosis, que es coherente con los hallazgos de un estudio reciente con modelo de rata con artritis reumatoide y presencia de disbiosis en los que el aumento de histamina se relacionó con inflamación intestinal (Xu et al., 2022).

Los ácidos biliares secundarios son producto del metabolismo de ácidos biliares primarios por parte de la microbiota, en el presente estudio (Asquith et al., 2017), se evidencia un aumento significativo de ácidos biliares primarios y disminución de los secundarios lo que podría reflejar cambios en el perfil de la microbiota y disbiosis, con una reducción en la actividad de desconjugación, transformación y sulfatación de los ácidos biliares por parte de la microbiota (Duboc et al., 2014)

Otros metabolitos regulados al alza derivados de la microbiota y que tienen relación con el compromiso intestinal son: Sulfato de p-cresol, producto de la fermentación proteolítica y quien se asocia con la inflamación y estrés oxidativo. Por otro lado,

espermidina, una poliamina que es metabolizada por la microbiota y relacionada con propiedades antiinflamatorias relacionadas con la formación de uniones estrechas, síntesis de IgA secretora y reparación de la mucosa (Asquith et al., 2017). Sin embargo, se ha encontrado que esta poliamina puede tener efectos divergentes ya que en un estudio reciente se relacionó el incremento de la concentración de espermidina con mayor puntuación en la lesión colónica en ratones WT infectados con *C. rodentium* (Gobert et al., 2018)

Finalmente, los ácidos grasos de cadena media (Ácido caproico y ácido etanoico) se redujeron significativamente respecto al grupo control (Asquith et al., 2017). En otras patologías asociadas a inflamación intestinal los niveles de ácidos grasos de cadena media se han encontrado alterados, en un estudio reciente, se encontraron cantidades significativamente más bajas de ácido hexanoico en los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, en comparación con los controles e incremento de linfocitos productores de linfocito T productores de IFN- γ /IL-17, asociada probablemente a un enriquecimiento de patobiontes en los sujetos de estudio (Niccolai et al., 2022).

Metabolitos relacionados con el hospedero: El triptófano se metaboliza por dos vías: Indol (microbiota) y quinureina (hospedero). Los catabolitos del triptófano derivados de quinureina (quinurenina y n-acetilquinurenina) se encontraron significativamente más altos respecto al control (Asquith et al., 2017), estos pueden asociarse a inflamación intestinal, hallazgos similares a un estudio reciente en ratas con artritis reumatoide e inflamación intestinal (Xu et al., 2022). Sin embargo, no todos los catabolitos del triptófano reflejan un estado inflamatorio. Ya que el metabolito 3-indol formaldehído (Iald) de triptófano puede activar el receptor de hidrocarburos aromáticos (AHR) e inducir la expresión de interleucina-22 (IL-22) para mejorar la barrera intestinal y aliviar la colitis en ratones (Teng et al., 2018)

Tabla 5. Metabolitos alterados en modelo animal

Metabolitos incrementados significativamente		
Metabolitos	Derivados o relacionados con la microbiota	Derivados o relacionados con el hospedero
Sulfato de p-cresol	X	No relacionado
Espermidina	X	No relacionado
Metabolismo de aminoácidos		
Histidina	X	X
Catabolitos del Triptófano (quinurenina y N-acetilquinurenina)		X
Ácidos biliares (primarios)		
Alfa-muricolato		
Colato		X
Metabolitos disminuidos significativamente		
Lípidos		
Hexanoato	X	No relacionado
Heptanoato		
Ácidos biliares (secundarios)		
3B-hidroxi-5-colenoico	X	
6-β Hidroxilitocolato		
6-oxolitocolato		
dehidrolitocolato desoxicolato		
hiocolate		
hyodeoxycholate		

Fuente: elaboración propia.

- **Estudios en humanos**

Los artículos incluidos evaluaron el metaboloma en muestras de materia fecal (He et al., 2019; Scher et al., 2015; Shao et al., 2016; N. Wang et al., 2022) y en biopsia de íleon (Berlinberg et al., 2021). La edad media de los sujetos incluidos en todos los estudios estuvo en un rango entre 43-46 años.

Técnica analítica

Los metabolitos fueron detectados por más de una técnica analítica, solo dos estudios utilizaron la misma técnica de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GS-MS)(He et al., 2019; Yang et al., 2021). Un estudio realizó análisis con enfoque dirigido a vías metabólicas específicas (AGCC) (Scher et al., 2015). Los

cuatro estudios restantes realizaron análisis del metaboloma con enfoque no dirigido, permitiendo abordar una mayor cantidad de metabolitos respecto a los controles.

Análisis de datos

En los estudios incluidos la comparación de metabolitos discriminantes para los sujetos con EspA y los controles se determinó mediante el modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS) cuya importancia variable en la proyección (VIP) >1 y valor de $p < 0.05$ fueron considerados relevante para la discriminación grupal. La significancia estadística entre los grupos se evaluó mediante prueba de t student y/o la prueba U de Mann-Whitney.

Tipos de comparación entre poblaciones

Un estudio reportó 144 metabolitos alterados en aumento y disminución en la población de EspA respecto a los controles sanos y 45 metabolitos diferenciales respecto a sujetos con artritis reumatoide (Wang et al., 2022). Otro estudio reportó alteración en 19 metabolitos de sujetos con EspA respecto al grupo control sano (He et al., 2019). Otro estudio reportó alteración de 46 metabolitos en sujetos con EspA respecto a los controles (Shao et al., 2016). Finalmente, el último estudio reportó la identificación de 184 metabolitos, de estos 25 se reportaron como metabolitos significativamente alterados en EspA respecto a los controles sanos, sujetos con Enfermedad de Crohn (EC) y sujetos con EC + EspA (Berlinberg et al., 2021).

Reporte de resultado primario y vías alteradas

Todos los estudios reportaron la alteración en los metabolitos representados por unidad grupal en términos de aumento o disminución significativa respecto a un grupo control de sujetos sanos y otros grupos con enfermedad reumática o EII. Para el grupo control de sujetos sanos en los estudios en general se incluyeron sujetos sin antecedentes de enfermedad autoinmunes, que no hubiesen consumido antibióticos en los últimos 3 meses, que no tuviesen dietas veganas ni consumo de

alcohol. Se excluyeron sujetos que tuviesen trastornos gastrointestinales y aquellos en tratamiento con probióticos, antibióticos y fármacos en el último mes previo a la toma de materia fecal, antecedentes de enfermedades sistémicas o graves.

Las vías alteradas en estudios con enfoque no dirigido involucran metabolitos relacionados con el metabolismo de los aminoácidos, lípidos, ácidos biliares y otros productos metabólicos asociados con el metabolismo de xenobióticos y polifenoles (Ver tabla 6).

Metabolitos relacionados con la microbiota: El triptófano y sus derivados fueron reportados como alterados en cada tipo de estudio. Uno de los estudios reportó disminución significativa en catabolitos (Ácido quinureico y ácido indol 3 láctico) respecto al grupo control (VIP >1, valor p 0.00018 y 0.000014 respectivamente) (N. Wang et al., 2022). Un estudio reportó el triptófano incrementado (Shao et al., 2016) y otro reportó incremento en catabolitos del triptófano (Indol-3-aceitato (IAA), Indol-3-acetaldehído (I3Ald)) (valor p 0.009). Los restantes no evaluaron el triptófano (He et al., 2019; Scher et al., 2015). Los aminoácidos de cadena ramificada BCCA alterados fueron valina y leucina; reportados con disminución significativa (valor p 0.049) en un estudio (Shao et al., 2016). Otro estudio reportó niveles bajos de leucina (valor p 0.104, no significativo) (Berlinberg et al., 2021).

Por otro lado, los AGCC se encontraron alterados con una reducción que no era significativa de propionato y butirato en un estudio (valor p 0.198 y 0.173, respectivamente) (Shao et al., 2016) los demás estudios no evaluaron alteración de los AGCC. Sólo un estudio reportó reducción significativa de AGCM (Heptanoato y hexanoato) (Scher et al., 2015), otro estudio reporta disminución pero no significativa en AGCM (Berlinberg et al., 2021).

Otros metabolitos reportados en los diferentes estudios que no eran común entre ellos y que tienen relación con el compromiso intestinal fueron: ϵ -caprolactama (indicativo de acumulación de xenobióticos a nivel intestinal), la turmerona α/β (compuesto polifenólico relacionado con reducción de bacterias capaces de metabolizar polifenoles) con niveles significativamente elevados (valor p <0.0001) respecto al grupo control (Wang et al., 2022).

Metabolitos relacionados con el hospedero: El Ácido docosahexaenoico se reportó significativamente disminuido únicamente en dos (Berlinberg et al., 2021; N. Wang et al., 2022) de los 5 estudios (valor p 0.00002 y 0.01, respectivamente). En los mismos estudios reportan la serina como metabolito alterado. Sin embargo, con discrepancias entre ambos, ya que uno lo reporta como significativamente alto (valor p 0.001) (Berlinberg et al., 2021) y el otro como significativamente disminuido (valor p 0.001) (N. Wang et al., 2022), ambos evaluados en materia fecal. En uno de los estudios no dirigido encontraron alteraciones en niveles de ácidos biliares con aumento significativo en los primarios (Ácido glicolínico, ácido nutriacólico) (valor p 0.0009 y 0.02, respectivamente) y disminución significativa en los secundarios (Ácido cólico, ácido desoxicólico) (valor p 0.04 y 0.008, respectivamente) (N. Wang et al., 2022).

Otros metabolitos: Se reportaron otros metabolitos que, aunque no eran comunes entre los estudios, en los estudios no dirigidos tuvieron un incremento significativo: ácido glucónico, fumarato, taurina, colina. Otros con disminución significativa: Esfingolípidos (N-palmitol esfinganina, fitoesfingosina, dihidroesfingosina), colesterol, tocoferol y B-sitosterol (He et al., 2019; Shao et al., 2016; N. Wang et al., 2022).

Tabla 6. Metabolitos alterados en sujetos con EspA

	Wang et al., 2022	He et al., 2019	Shao et al., 2016	Berlinberg et al., 2021	Scher et al., 2015
Calidad metodológica	Alta	Moderada	Moderada	Alta	Moderada
Muestra	Materia fecal	Materia fecal	Materia fecal	Biopsia de íleon	Materia fecal
Triptófano			Alto		
Ácido Quinurenico	Bajo	NE	NE	NE	NE
Ácido Indol 3 láctico	Bajo	NE	NE	NE	NE
Indol-3-acetato	NE	NE	NE	Alto	NE
Indol 3 acetaldehído	NE	NE	NE	Alto	NE
Serina	Bajo	Alto	NE	NE	NE
Glutamina	Bajo	NE	NE	Alto	NE
Fenilalanina	NE	NE	Bajo	NE	NE
BCCA					
Leucina	NE	NE	Bajo	Bajo (NS)	NE
Valina	NE	NE	Bajo	NE	NE
Metionina	NE	NE	Bajo	NE	NE
Citrulina	NE	NE	Bajo	NE	NE
Alanina	NE	NE	Alto	Bajo (NS)	NE
Treonina	NE	NE	Alto	NE	NE
Prolina	NE	NE	Alto	NE	NE
Taurina	NE	NE	Alto	Alto (NS)	NE
Ácidos biliares primarios					
Ácido glicocolico	Bajo	NE	NE	NE	NE
Ácido nutriacólico	Bajo	NE	NE	NE	NE
Ácidos biliares secundarios					
Ácido cólico	Bajo	NE	NE	NE	NE
Ácido desoxicólico	Bajo	NE	NE	NE	NE
Ácido docosaheanoico	Bajo	NE	NE	Bajo	NE
Esfingolípidos					
N-palmitol	Bajo	NE	NE	NE	NE
Esfinganina					
Fitoesfingosina	Bajo				
Dihidroesfingosina	Bajo				
AGCC					
Propionato	NE	NE	Bajo (NS)	NE	NE
Butirato	NE	NE	Bajo (NS)	NE	NE

AGCM	NE	NE	NE	Bajo (NS) Bajo (NS)	Bajo Bajo
Hexanoato					
Heptanoato					
Colesterol	NE	Bajo	NE	NE	NE
Tocoferol	NE	Bajo	NE	NE	NE
B-sitosterol	NE	Bajo	NE	NE	NE
Ácido glucónico	NE	Alto	NE	NE	NE
Fumarato	NE	NE	Alto	NE	NE
Colina	NE	NE	Alto	Bajo (NS)	NE
Espermidina				Bajo	
NS: No significativo NE: No evaluado					

Fuente: elaboración propia.

Metabolitos diferenciales con EII: De los estudios incluidos, solo uno (Berlinberg et al., 2021) incluyó dentro de su población sujetos con Enfermedad de Crohn como comparativo con un grupo de sujeto con EspA axial, controles sanos y sujetos tanto con EC como con EspA. Los demás estudios no incluyeron población con EspA en comparación con sujetos con EII.

Los metabolitos reportados como metabolitos con disminución significativa en común entre EspA y EC fueron: Ácido docosahexaenoico (valor de p 0.00002), maltotriosa (valor de p 0.001), cistationina (valor de p 0.01). Por otro lado, poliaminas como: Espermidina y putrescina se encontraron significativamente disminuidas (valor de p 0.002 y 0.006, respectivamente) en EspA respecto a sujetos con EC (Berlinberg et al., 2021). Respecto a los demás metabolitos reportados en el estudio en mención, no reportan otros metabolitos que pudiesen ser diferenciales entre la EII y las EspA.

7. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática proporciona un resumen de la evidencia disponible sobre metabolómica en sujetos y modelos animales con EspA. Todos los estudios incluidos determinaron distintos perfiles metabolómicos en comparación con los controles. Sin embargo, según los datos disponibles y la discrepancia en la alteración de metabolitos, no fue posible definir un perfil metabolómico único y diferencial en las EspA. Además, solo se incluyó un estudio en modelos animales

limitando las opciones para lograr un análisis comparativo en este tipo de estudios de modelos animales.

Se evidenciaron pocos metabolitos en común entre los estudios en humanos, algunos de los cuales fueron reportados con alteración no significativa. No obstante, los catabolitos derivados del metabolismo del triptófano se vieron afectados en la mayoría de los estudios con evidencia de una disminución significativa, especialmente los relacionados con la vía del indol (asociados a la microbiota intestinal).

Uno de los estudios, reportó niveles elevados de triptófano, lo que sería coherente con la reducción en sus catabolitos reflejando una alteración en el metabolismo de este aminoácido. El triptófano es un aminoácido implicado en la homeostasis y mantenimiento de la barrera intestinal, al activar la vía intestinal del receptor de Arilo de hidrocarburos (AhR) mediante sus activadores dominantes (2-oxindol, el ácido indol-3-acético y el ácido quinurénico) lo que resulta en el aumento en proteínas de unión estrecha (Dong et al., 2020). En un estudio reciente, se encontró que indol-3-acético logró mejorar significativamente la altura de las vellosidades, restablecer parcialmente la microbiota, disminuir la hiperplasia epitelial y la infiltración de células inflamatorias en el íleon de un modelo animal de EspA con inflamación intestinal subclínica (Shen et al., 2022). En esta revisión se observó, disminución de los niveles de catabolitos del triptófano relacionados con el compromiso intestinal y que podrían relacionarse con la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, estos hallazgos no son diferenciales con otras enfermedades autoinflamatorias como la EII. Un estudio reciente de metabolómica dirigida en humanos (1069 pacientes) y modelos animales con EII encontró que la gravedad de la inflamación intestinal se correlaciona negativamente con la cantidad de xanturénicos y quinurénicos (Michaudel et al., 2022).

De los aminoácidos reportados alterados en la presente revisión son de interés los BCCA por su compromiso con la microbiota y la función inmune intestinal. Se han asociado con el desarrollo intestinal al mejorar y promover la proliferación de enterocitos y la altura de vellosidades, como lo demuestra un estudio realizado en cerdos (Ren et al., 2015). De los estudios incluidos, solo un estudio reportó los

BCCA significativamente disminuidos respecto al grupo control (Shao et al., 2016) y otro reportó disminución no significativa (Berlinberg et al., 2021). Contrario a estos hallazgos, en estudios de metaboloma de EII se han reportado los BCCA y otros aminoácidos (fenilalanina, glicina, tirosina y taurina) significativamente incrementados en materia fecal respecto a los controles, como lo reportan dos revisiones sistemáticas recientes (Gallagher et al., 2021; Jagt et al., 2022). De acuerdo a lo anterior, los aminoácidos, especialmente los BCAA podrían considerarse metabolitos diferenciales de las EspA respecto a la EII. Sin embargo, se requieren más estudios de metaboloma en sujetos con EspA para llegar a esta conclusión.

El ácido docosahexaenoico es un ácido graso poliinsaturado omega-3, involucrado en la tolerancia y mantenimiento de la microbiota intestinal mediante la modulación en el tipo, abundancia y diversidad de la microbiota, inhibiendo mediadores pro inflamatorios o promoviendo mediadores antiinflamatorios. Adicionalmente, se han relacionado con el aumento en la diversidad de especies en la microbiota productoras de AGCC como *Bifidobacterium*, *Roseburia* y *Lactobacillus*.(Fu et al., 2021). En la presente revisión el ácido docosahexaenoico se reportó significativamente disminuido en dos estudios, los otros 3 estudios no lo reportaron como metabolito alterado. Hallazgos diferentes se reportaron en un estudio con modelo animal de EII, en el que se analizaron los metabolitos del colon y plasma de ratones con EII, encontrando un aumento significativo de ácido docosahexaenoico en las muestras estudiadas (Nishiumi et al., 2018).

Los AGCC fueron reportados con disminución no significativa en un estudio y en los cuatro restantes no fueron reportados como metabolitos alterados, no se reportaron cambios significativos de estos metabolitos en el estudio de modelo animal de EspA. Hallazgos similares se han reportado en EII con niveles más bajos de AGCC respecto a controles (Gallagher et al., 2021). La disbiosis se caracteriza por la alteración en la diversidad y abundancia en los microorganismos que componen la microbiota, especialmente de los productores de AGCC por lo que es de esperar que se disminuyan ante una inflamación intestinal. Los AGCC están involucrados en la homeostasis intestinal, son la principal fuente energética de los enterocitos, fortalecen la función de la barrera intestinal, regulan la activación de receptores

acoplados a proteínas G (ejerciendo funciones inmunomoduladoras al suprimir producción de citocinas pro inflamatorias) y también regulan la expresión de genes involucrados en los componentes de la unión estrecha. La reducción en AGCC implica agotamiento energético para los enterocitos y posterior daño epitelial (Jagt et al., 2022; Venegas et al., 2019)

Los AGCM se reportaron significativamente disminuidos en el estudio de modelo animal y en uno de los estudios en humanos (Asquith et al., 2017; Scher et al., 2015) Otro de los estudios incluidos, reportó disminución no significativa de estos metabolitos respecto a los controles (Berlinberg et al., 2021). Los AGCM han demostrado ser una fuente energética de los colonocitos y suprimir la inflamación en ratones (Gregor et al., 2021). Un estudio en sujetos con EII comparó metabolitos de sujetos con EC respecto a controles sanos y se correlacionaron con la actividad de la enfermedad identificando niveles más de AGCM dependiente de la actividad de la enfermedad (De Preter et al., 2013).

Otros metabolitos alterados no compartidos entre los estudios incluidos presentan relación con el compromiso intestinal en pacientes con EspA.

Se evidenciaron niveles bajos de ácidos biliares primarios y secundarios (Wang et al., 2022) estos metabolitos tienen un papel en la regulación de la integridad de la barrera intestinal al unirse al receptor farnesoide (FXR) expresado en células epiteliales y estimulando síntesis de citocinas antiinflamatorias. Por ende, su déficit puede comprometer al epitelio intestinal (Gasaly et al., 2021). En la EII también se han descrito alteraciones en ácidos biliares. Sin embargo, con hallazgos diferentes, como lo reporta un estudio de metabolómica no dirigida realizado en sujetos con EC y CU, revelando niveles significativamente más altos en ácidos biliares primarios con niveles reducidos de ácidos biliares secundarios respecto al grupo control. Los autores asociaron este resultado con la alteración en el microbioma para lograr descomposición de ácidos biliares primarios en secundarios (Franzosa et al., 2019) Si bien la revisión sistemática pudo exponer metabolitos alterados en las EspA respecto a sujetos sanos o con otras enfermedades reumáticas y auto inflamatorias, se evaluaron posibles sesgos asociados a factores de confusión no expuestos en los estudios y lagunas en la literatura, en términos generales el riesgo a nivel individual de los estudios evaluados fue moderado y según el dominio el único con riesgo de sesgo moderado fue por sesgo de confusión, en los demás dominios el

riesgo de sesgo se consideró bajo, lo que significa que la calidad de las pruebas de los estudios observacionales incluidos fue generalmente adecuada.

La principal limitación fue la inconsistencia en la información reportada para la exposición como para los resultados de interés, otras limitaciones evidenciadas se asociaron al número de sujetos por cada grupo (EspA o control) ya que en todos los estudios era reducido y la variabilidad en la técnica analítica utilizada. Dicha variabilidad no permitió el metaanálisis formal de los datos. A pesar de la falta de un metaanálisis formal se pudieron identificar tendencias de metabolitos específicos alterados al aumento o a la disminución entre algunos estudios evaluados como se reportó previamente. Los resultados obtenidos de metabolitos alterados se reportaron en unidad muestral grupal ya que el análisis de datos no permite reportar por unidad muestral individual dada la naturaleza de las técnicas analíticas utilizadas en metabolómica.

Se considera importante el desarrollo de estudios adicionales que evalúen el perfil metabolómico en EspA con un mayor número de sujetos. No obstante, es entendible el número de sujetos incluidos en los estudios teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad y el sub diagnóstico de pacientes con probable EspA. El estudio del perfil metabolómico podría mejorar el diagnóstico de la enfermedad si se logran identificar metabolitos claves que puedan ser evaluados en muestras de materia fecal, podría predecir el pronóstico de la enfermedad o utilizarse como parte del tratamiento cuando se identifica un déficit o exceso de ciertos metabolitos implicados en las EspA. A la fecha la disponibilidad de la metabolómica como herramienta diagnóstica no ha sido implementada para enfermedades autoinflamatorias, pero podría ser una herramienta prometedora rápida y reproducible que casi no requiere pre tratamiento de la muestra por lo que reduciría costos. Se ha implementado este método para el diagnóstico de enfermedades congénitas y neoplasia como cáncer de seno, de próstata y riñón (Citera et al., 2021). En Colombia la metabolómica está disponible para el diagnóstico de Errores Innatos del Metabolismo.

En conclusión, la literatura es limitada frente a los análisis metabolómicos asociados al compromiso intestinal que presentan sujetos con EspA, lo cual no permite establecer un perfil metabolómico y diferencial de esta patología. Se requieren más estudios que evalúen metabolitos asociados a la inflamación intestinal clínica o subclínica en las EspA.

8. RECOMENDACIONES

Durante la elaboración de esta revisión sistemática se identificó la necesidad de información y estudios relacionados con el análisis del metaboloma intestinal en sujetos con EspA en cohortes que involucren sujetos con otras enfermedades autoinflamatorias para lograr una aproximación a los metabolitos diferenciales de las EspA respecto a otras enfermedades autoinflamatorias.

Se recomienda continuar estudiando el análisis metabolómico principalmente de metabolitos relacionados con el compromiso intestinal (AGCC, AGCM, metabolitos del triptófano, BCCA, espermidina, putrescina) que desarrollan los pacientes que padecen EspA, ya que pueden ser útiles como marcadores tempranos antes del establecimiento de una enfermedad intestinal definida con síntomas gastrointestinales.

Se recomienda explorar factores asociados a la alimentación, ya que gran parte de los metabolitos referidos en la presente publicación se relacionan con componentes producto del metabolismo de la microbiota provenientes de la dieta. Se plantea desarrollar una cartilla como insumo para individualizar alimentación en sujetos con EspA de acuerdo a los nutrientes relacionados con el compromiso intestinal.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Alvarado-Julio, A., Chumacero-Palma, K., Buenahora, M. R., Parra-Izquierdo, V., Monsalve, M., Torres, A. M., Chila-Moreno, L., Flórez-Sarmiento, C., Ramos-Casallas, A., De Avila, J., Bello-Gualtero, J. M., Jaimes, D., Beltrán-Ostos, A., Chalem-Choueka, P., Pacheco-Tena, C., Bautista-Molano, W., & Romero-Sánchez, C. (2022). Oral manifestations associated with inflammatory bowel disease and early endoscopic findings in patients with spondyloarthritis. *BMC Oral Health*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02497-4>
2. Arias, I., Herrera, D., Bautista-Molano, W., Bello-Gualtero, J. M., De Avila, J., Salas-Cuestas, F., & Romero-Sánchez, C. (2021). Increasing of SIgA serum levels may reflect subclinical intestinal involvement in non-radiographic axial and peripheral spondyloarthritis. *Clinical Rheumatology*, 40(4), 1343–1351. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05369-w>
3. Asquith, M., Davin, S., Stauffer, P., Michell, C., Janowitz, C., Lin, P., Ensign-Lewis, J., Kinchen, J. M., Koop, D. R., & Rosenbaum, J. T. (2017). Intestinal Metabolites Are Profoundly Altered in the Context of HLA-B27 Expression and Functionally Modulate Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 69(10), 1984–1995. <https://doi.org/10.1002/art.40183>
4. Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota - ScienceDirect. *Immunity*, 46(4), 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008.Homeostatic>
5. Berlinberg, A. J., Regner, E. H., Stahly, A., Brar, A., Reisz, J. A., Gerich, M. E., Fennimore, B. P., Scott, F. I., Freeman, A. E., & Kuhn, K. A. (2021). Multi 'Omics Analysis of Intestinal Tissue in Ankylosing Spondylitis Identifies Alterations in the Tryptophan Metabolism Pathway. *Frontiers in Immunology*, 12(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.587119>
6. Citera, G., Bautista-Molano, W., Peláez-Ballestas, I., Azevedo, V. F., Perich, R. A., Méndez-Rodríguez, J. A., Cutri, M. S., & Borlenghi, C. E. (2021). Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis. *Advances in Rheumatology*, 61(1). <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00161-5>
7. De Preter, V., Joossens, M., Ballet, V., Shkedy, Z., Rutgeerts, P., Vermeire, S., & Verbeke, K. (2013). Metabolic profiling of the impact of oligofructose-enriched inulin

- in Crohn's disease patients: A double-blinded randomized controlled trial. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 4(1), e30-11. <https://doi.org/10.1038/ctg.2012.24>
8. Di Minno, A., Gelzo, M., Stornaiuolo, M., Ruoppolo, M., & Castaldo, G. (2021). The evolving landscape of untargeted metabolomics. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(6), 1645–1652. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.008>
 9. Dong, F., Hao, F., Murray, I. A., Smith, P. B., Koo, I., Tindall, A. M., Kris-Etherton, P. M., Gowda, K., Amin, S. G., Patterson, A. D., & Perdew, G. H. (2020). Intestinal microbiota-derived tryptophan metabolites are predictive of Ah receptor activity. *Gut Microbes*, 12(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1788899>
 10. Duboc, H., Rajca, S., Rainteau, D., Benarous, D., Maubert, M. A., Quervain, E., Thomas, G., Barbu, V., Humbert, L., Despras, G., Bridonneau, C., Dumetz, F., Grill, J. P., Masliah, J., Beaugerie, L., Cosnes, J., Chazouillères, O., Poupon, R., Wolf, C., ... Seksik, P. (2014). Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and Gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, 62(4), 531–539. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302578>
 11. Fragoulis, G. E., Liava, C., Daoussis, D., Akriviadis, E., Garyfallos, A., & Dimitroulas, T. (2019). Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 25(18), 2162–2176. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i18.2162>
 12. Franzosa, E. A., Sirota-madi, A., Avila-pacheco, J., Fornelos, N., Haiser, H. J., Reinker, S., Vatanen, T., Hall, A. B., Mallick, H., Mciver, L. J., Sauk, J. S., Wilson, R. G., Stevens, B. W., Scott, J. M., Pierce, K., Deik, A. A., Bullock, K., Imhann, F., Porter, J., ... Clish, C. B. (2019). *bowel disease* (Vol. 4, Issue 2). <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0306-4>.Gut
 13. Fu, Y., Wang, Y., Gao, H., Li, D., Jiang, R., Ge, L., Tong, C., & Xu, K. (2021). Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8879227>
 14. Gallagher, K., Catesson, A., Griffin, J. L., Holmes, E., & Williams, H. R. T. (2021). Metabolomic Analysis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(5), 813–826. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa227>
 15. Gao, J., Xu, K., Liu, H., Liu, G., Bai, M., Peng, C., Li, T., & Yin, Y. (2018). Impact of

- the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 13.
16. Gasaly, N., de Vos, P., & Hermoso, M. A. (2021). Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12(May), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658354>
 17. Gill, T., & Rosenbaum, J. T. (2021). Putative Pathobionts in HLA-B27-Associated Spondyloarthropathy. *Frontiers in Immunology*, 11(January), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586494>
 18. Gobert, A. P., Al-Greene, N. T., Singh, K., Coburn, L. A., Sierra, J. C., Verriere, T. G., Luis, P. B., Schneider, C., Asim, M., Allaman, M. M., Barry, D. P., Cleveland, J. L., Shields, C. E. D., Casero, R. A., Washington, M. K., Piazuelo, M. B., & Wilson, K. T. (2018). Distinct immunomodulatory effects of spermine oxidase in colitis induced by epithelial injury or infection. *Frontiers in Immunology*, 9(JUN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01242>
 19. Gracey, E., Vereecke, L., McGovern, D., Fröhling, M., Schett, G., Danese, S., De Vos, M., Van den Bosch, F., & Elewaut, D. (2020). Revisiting the gut–joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(8), 415–433. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0454-9>
 20. Gregor, A., Auernigg-Haselmaier, S., Trajanoski, S., König, J., & Duszka, K. (2021). Colonic medium-chain fatty acids act as a source of energy and for colon maintenance but are not utilized to acylate ghrelin. *Nutrients*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/nu13113807>
 21. He, Z., Wang, M., Li, H., & Wen, C. (2019). GC-MS-based fecal metabolomics reveals gender-attributed fecal signatures in ankylosing spondylitis. *Scientific Reports*, 9(1), 1–9.
 22. Jagt, J. Z., Verburgt, C. M., de Vries, R., de Boer, N. K. H., Benninga, M. A., de Jonge, W. J., van Limbergen, J. E., & de Meij, T. G. J. (2022). Faecal Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis*, June, 1–14. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac079>
 23. Karreman, M. C., Karreman, M. C., Luime, J. J., Hazes, J. M. W., Weel, A. E. A. M., & Weel, A. E. A. M. (2017). The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(5), 631–642.

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw199>

24. Maksymowych, W. P. (2019). The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(11), 657–672. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0309-4>
25. Michaudel, C., Danne, C., Agus, A., Magniez, A., Aucouturier, A., Spatz, M., Lefevre, A., Kirchgessner, J., Rolhion, N., Wang, Y., Lavelle, A., Galbert, C., Costa, G. Da, Poirier, M., Lapière, A., Planchais, J., Nádvorník, P., Illes, P., Oeuvray, C., ... Sokol, H. (2022). *Rewiring the altered tryptophan metabolism as a novel therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases*. 1–12. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327337>
26. Molto, A., & Sieper, J. (2018). Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 32(3), 357–368. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.02.010>
27. Niccolai, E., Bettiol, A., Baldi, S., Silvestri, E., Di Gloria, L., Bello, F., Nannini, G., Ricci, F., Nicastro, M., Ramazzotti, M., Vaglio, A., Bartolucci, G., Emmi, G., Amedei, A., & Prisco, D. (2022). Gut Microbiota and Associated Mucosal Immune Response in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA). *Biomedicines*, 10(6), 1–14. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061227>
28. Nishiumi, S., Izumi, Y., & Yoshida, M. (2018). Alterations in Docosahexaenoic Acid-Related Lipid Cascades in Inflammatory Bowel Disease Model Mice. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(6), 1485–1496. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5025-4>
29. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
30. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., & Moher, D. (2021). Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>
31. Ren, M., Zhang, S. H., Zeng, X. F., Liu, H., & Qiao, S. Y. (2015). Branched-chain amino acids are beneficial to maintain growth performance and intestinal immune-related function in weaned piglets fed protein restricted diet. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 28(12), 1742–1750.

<https://doi.org/10.5713/ajas.14.0131>

32. Rooks, M., & Garrett, W. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 176(1), 341–352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42.Gut>
33. Rudwaleit, M., Van Der Heijde, D., Landewé, R., Akkoc, N., Brandt, J., Chou, C. T., Dougados, M., Huang, F., Gu, J., Kirazli, Y., Van Den Bosch, F., Olivieri, I., Roussou, E., Scarpato, S., Sørensen, I. J., Valle-Oñate, R., Weber, U., Wei, J., & Sieper, J. (2011). The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), 25–31. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645>
34. Scher, J. U., Ubeda, C., Artacho, A., Attur, M., Isaac, S., Reddy, S. M., Marmon, S., Neimann, A., Brusca, S., Patel, T., Manasson, J., Pamer, E. G., Littman, D. R., & Abramson, S. B. (2015). Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis and Rheumatology*, 67(1), 128–139. <https://doi.org/10.1002/art.38892>
35. Shao, T., He, Z., Xie, Z., Li, H., Wang, M., & Wen, C. (2016). Characterization of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis using ¹H NMR-based metabolomics of human fecal extracts. *Metabolomics*, 12(4), 1–8.
36. Sharip, A., & Kunz, J. (2020). Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules*, 10(10), 1–20. <https://doi.org/10.3390/biom10101461>
37. Shen, J., Yang, L., You, K., Chen, T., Su, Z., Cui, Z., Wang, M., Zhang, W., Liu, B., & Zhou, K. (2022). Indole-3-Acetic Acid Alters Intestinal Microbiota and Alleviates Ankylosing Spondylitis in Mice. *Frontiers in Immunology*, 13, 762580.
38. Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A. W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*, 355, 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
39. Stolwijk, C., Essers, I., Van Tubergen, A., Boonen, A., Bazelier, M. T., De Bruin, M. L., & De Vries, F. (2015). The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: A population-based matched cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(7), 1373–1378.

40. Taurog, J. D., Chhabra, A., & Colbert, R. A. (2016). Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine*, *374*(26), 2563–2574. <https://doi.org/10.1056/nejmra1406182>
41. Teng, Y., Ren, Y., Sayed, M., Hu, X., Lei, C., Kumar, A., Hutchins, E., Mu, J., Deng, Z., Luo, C., Sundaram, K., Sriwastva, M. K., Zhang, L., Hsieh, M., Reiman, R., Haribabu, B., Yan, J., Jala, V. R., Miller, D. M., ... Zhang, H. G. (2018). Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host and Microbe*, *24*(5), 637–652.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.001>
42. Tong, Y., Marion, T., Schett, G., Luo, Y., & Liu, Y. (2020). Microbiota and metabolites in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*, *19*(8), 102530. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102530>
43. Tsukazaki, H., & Kaito, T. (2020). The role of the il-23/il-17 pathway in the pathogenesis of spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms21176401>
44. Upadhyay, K. G., Desai, D. C., Ashavaid, T. F., & Dherai, A. J. (2022). Microbiome and metabolome in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 1–10. <https://doi.org/10.1111/jgh.16043>
45. Venegas, D. P., De La Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Héros, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*(MAR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
46. Wang, N., Yang, L., Shang, L., Liang, Z., Wang, Y., Feng, M., Yu, S., Li, X., Gao, C., & Li, Z. (2022). Altered Fecal Metabolomics and Potential Biomarkers of Psoriatic Arthritis Differing From Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, *13*.
47. Wang, W., Yang, G., Zhang, J., Chen, C., Jia, Z., Li, J., & Xu, W. (2016). Plasma, urine and ligament tissue metabolite profiling reveals potential biomarkers of ankylosing spondylitis using NMR-based metabolic profiles. *Arthritis Research & Therapy*, *18*(1), 1–13.
48. Worley, B., & Powers, R. (2013). Multivariate Analysis in Metabolomics. *Current Metabolomics*, *1*(1), 92–107. <https://doi.org/10.2174/2213235x11301010092>
49. Xu, H., Pan, L.-B., Yu, H., Han, P., Fu, J., Zhang, Z.-W., Hu, J.-C., Yang, X.-Y., Keranmu, A., Zhang, H.-J., Bu, M.-M., Jiang, J.-D., & Wang, Y. (2022). Gut

microbiota-derived metabolites in inflammatory diseases based on targeted metabolomics. *Frontiers in Pharmacology*, 13(September), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919181>

50. Yang, K. L., Lejeune, A., Chang, G., Scher, J. U., & Koralov, S. B. (2021). Microbial-derived antigens and metabolites in spondyloarthritis. *Seminars in Immunopathology*, 43(2), 163–172.

	<p>AND metabolism) OR (urea AND cycle) OR arginine OR (proline AND metabolism) OR (lysine AND metabolism) OR (nicotinate AND metabolism) OR (nicotinamide AND metabolism) OR (phenylalanine AND metabolism) OR (tyrosine AND metabolism) OR fructose OR mannose OR (galactose AND metabolism) OR (pentose AND metabolism AND acetic AND acid) OR (butyric AND acid) OR caproates OR (propionates AND metabolism) OR (valeric AND acid)) AND ((cross-sectional AND studies) OR (case-control AND studies) OR (prospective AND cohorts) OR (retrospective AND cohorts) OR (experimental AND animal AND studies)) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE, "j")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA, "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA, "IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA, "NURS") OR LIMIT-TO (SUBJAREA, "COMP") OR LIMIT-TO (SUBJAREA, "HEAL") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "PHAR") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "CHEM") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "NEUR") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "AGRI") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "CENG") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "MULT") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "ENVI") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "ENGI") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "PHYS") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "MATE") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "VETE") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "PSYC") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "ECON") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "ENER") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "DENT") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "MATH") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "SOCI") OR EXCLUDE (SUBJAREA, "ARTS")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Spanish") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "French") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Portuguese") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Turkish") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "German") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Polish") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Chinese") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Hungarian") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Italian")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Animals") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Unclassified Drug") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "In Vitro Study") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Diabetes Mellitus")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Drug Effects") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Cardiovascular Disease") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Cell Line") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Cardiovascular Risk") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Child"))</p>
GOOGLE SCHOLAR	<p>"Spondyloarthritis" OR "ankylosing spondylitis" OR "spondyloarthropathy" + "Intestinal metabolomic" OR "intestinal metabolite" OR "aminosugar metabolism" OR "gamma-glutamyl amino acid" OR "Fatty acid metabolism" OR "acyl carnitine" OR "Tryptophan metabolism"</p> <p>"Spondyloarthritis" OR "ankylosing spondylitis" OR "spondyloarthropathy" + "glycine" OR "Serine" OR "Threonine metabolism" OR "Sterol metabolism" OR "benzoate metabolism" OR "medium chain metabolism" OR "Secondary bile acid metabolism"</p> <p>"Spondyloarthritis" OR "ankylosing spondylitis" OR "spondyloarthropathy" + "pyrimidine metabolism" OR "thymine metabolism" OR "urea cycle" OR "arginine" OR "proline metabolism" OR "Lysine metabolism" OR "nicotinate metabolism" OR "Nicotinamide metabolism"</p> <p>"Spondyloarthritis" OR "ankylosing spondylitis" OR "spondyloarthropathy" + "phenylalanine metabolism" OR "Tyrosine metabolism" OR "Fructose" OR "mannose" OR "galactose metabolism" OR "Pentose metabolism"</p> <p>"Spondyloarthritis" OR "ankylosing spondylitis" OR "spondyloarthropathy" + "acetic acid" OR "butyric acid" OR "caproates" OR "propionates metabolism" OR "valeric acid"</p>

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2.Herramienta de la evaluación de la calidad metodológica: Estudio en animales

ARRIVE		Asquith., et al. 2017
Abstract	Provide an accurate summary of the research objectives, animal species, strain and sex, key methods, principal findings, and study conclusions.	1
Background	a. Include sufficient scientific background to understand the rationale and context for the study, and explain the experimental approach.	1
	b. Explain how the animal species and model used address the scientific objectives and, where appropriate, the relevance to human biology.	0,5
Objectives	Clearly describe the research question, research objectives and, where appropriate, specific hypotheses being tested.	1
<i>For each experiment, provide brief details of study design including:</i>		
Study design	a. The groups being compared, including control groups. If no control group has been used, the rationale should be stated	1
	b. The experimental unit (e.g., a single animal, litter, or cage of animals).	1
Sample size	a. Specify the exact number of experimental units allocated to each group, and the total number in each experiment. Also indicate the total number of animals used.	0,5
	b. Explain how the sample size was decided. Provide details of any a priori sample size calculation, if done.	0
Inclusion and exclusion criteria	a. Describe any criteria used for including and excluding animals (or experimental units) during the experiment, and data points during the analysis. Specify if these criteria were established a priori. If no criteria were set, state this explicitly	0
	b. For each experimental group, report any animals, experimental units or data points not included in the analysis and explain why. If there were no exclusions, state so.	0
	c. For each analysis, report the exact value of n in each experimental group	0

Randomization	a. State whether randomization was used to allocate experimental units to control and treatment groups. If done, provide the method used to generate the randomization sequence.	0
	b. Describe the strategy used to minimize potential confounders such as the order of treatments and measurements, or animal/cage location. If confounders were not controlled, state this explicitly	0
Blinding	Describe who was aware of the group allocation at the different stages of the experiment (during the allocation, the conduct of the experiment, the outcome assessment, and the data analysis).	0
Outcome measures	a. Clearly define all outcome measures assessed (e.g., cell death, molecular markers, or behavioral changes).	1
	b. For hypothesis-testing studies, specify the primary outcome measure, i.e., the outcome measure that was used to determine the sample size.	0,5
Statistical methods	a. Provide details of the statistical methods used for each analysis, including software used.	1
	b. Describe any methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach, and what was done if the assumptions were not met.	1
Experimental animals	a. Provide species-appropriate details of the animals used, including species, strain and substrain, sex, age or developmental stage, and, if relevant, weight.	1
	b. Provide further relevant information on the provenance of animals, health/immune status, genetic modification status, genotype, and any previous procedures.	1
<i>For each experimental group, including controls, describe the procedures in enough detail to allow others to replicate them, including:</i>		
Experimental procedures	a. What was done, how it was done and what was used.	1
	b. When and how often.	0,5
	c. Where (including detail of any acclimatisation periods).	0,5
	d. Why (provide rationale for procedures).	0
<i>For each experiment conducted, including independent replications, report:</i>		

Results	a. Summary/descriptive statistics for each experimental group, with a measure of variability where applicable (e.g., mean and SD, or median and range).	1
	b. If applicable, the effect size with a confidence interval.	1
Ethical statement	Provide the name of the ethical review committee or equivalent that has approved the use of animals in this study, and any relevant license or protocol numbers (if applicable). If ethical approval was not sought or granted, provide a justification.	1
Housing and husbandry	Provide details of housing and husbandry conditions, including any environmental enrichment.	0,5
Animal care and monitoring	a. Describe any interventions or steps taken in the experimental protocols to reduce pain, suffering and distress.	0
	b. Report any expected or unexpected adverse events.	0
	c. Describe the humane endpoints established for the study, the signs that were monitored and the frequency of monitoring. If the study did not have humane endpoints, state this.	0
Interpretation/ scientific implications	a. Interpret the results, taking into account the study objectives and hypotheses, current theory and other relevant studies in the literature	1
	b. Comment on the study limitations including potential sources of bias, limitations of the animal model, and imprecision associated with the results.	0,5
Generalizability/ translation	Comment on whether, and how, the findings of this study are likely to generalize to other species or experimental conditions, including any relevance to human biology (where appropriate).	0,5
Protocol registration	Provide a statement indicating whether a protocol (including the research question, key design features, and analysis plan) was prepared before the study, and if and where this protocol was registered.	0
Data access	Provide a statement describing if and where study data are available.	1
	a. Declare any potential conflicts of interest, including financial and non-financial. If none exist, this should be stated.	1

Interpretation/ scientific implications	b. List all funding sources (including grant identifier) and the role of the funder(s) in the design, analysis and reporting of the study.	1
	Puntaje de 38=100%	22
	Puntaje	58
	0- <50% baja 50-<80% moderada > = 80% alta	Moderada

Anexo 3. Estudios descartados

Referencia	Motivo de eliminación
Blanco, M., Selvarajah U, Lui Z, Mullish B, Alexander J, McDonald J, Abraham S, Marchesi J. (2020). Identification of New Associations Between Psoriatic Arthritis and the Gut Microbiota. The Mi-PART, a Phenomic Study [abstract]. <i>Arthritis Rheumatology</i> ; 72 (suppl 10)	No dispone de texto completo
Berlinberg A, Lefferts A, Regner E, Stahly A, Kuhn K. (2020). Metabolic Regulation of Type 3 Innate Lymphoid Cells by Intestinal Bacteria-Derived Indoles in Ankylosing Spondylitis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatology</i> .72 (suppl 10).	No dispone de texto completo
Ciccía, F., Bombardieri, M., Rizzo, A., Principato, A., Giardina, A. R., Raiata, F., Peralta, S., Ferrante, A., Drago, S., Cottone, M., Pitzalis, C., & Triolo, G. (2010). Over-expression of paneth cell-derived anti-microbial peptides in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical intestinal inflammation. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> , 49(11), 2076–2083. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq239	No evalúa alteración en metabolitos
Ciccía, F., Guggino, G., Rizzo, A., Alessandro, R., Luchetti, M. M., Milling, S., Saieva, L., Cypers, H., Stampone, T., Di Benedetto, P., Gabrielli, A., Fasano, A., Elewaut, D., & Triolo, G. (2017). Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 76(6), 1123–1132. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210000	No evalúa alteración en metabolitos
Shapiro, J., Cohen, N. A., Shalev, V., Uzan, A., Koren, O., & Maharshak, N. (2019). Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. <i>The Journal of dermatology</i> , 46(7), 595–603. https://doi.org/10.1111/1346-8138.14933	No evalúa alteración en metabolitos
Mielants, H., De Vos, M., Goemaere, S., Schelstraete, K., Cuvelier, C., Goethals, K., Maertens, M., Ackerman, C., & Veys, E. M. (1991). Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. <i>The Journal of rheumatology</i> , 18(3), 394–400.	No evalúa alteración en metabolitos
Blanchard, H. S., Dernis-Labous, E., Lamarque, D., Nhieu, J. T., Szepes, Z., Fléjou, J. F., Wollman, E., Whittle, B. J., & Breban, M. (2001). Inducible nitric oxide synthase attenuates chronic colitis in human histocompatibility antigen HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. <i>European cytokine network</i> , 12(1), 111–118.	No evalúa alteración en metabolitos Texto completo en francés
Sikora, M., Stec, A., Chrabaszcz, M., Giebultowicz, J., Samborowska, E., Jazwiec, R., Dadlez, M., Olszewska, M., & Rudnicka, L. (2021). Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. <i>Journal of inflammation research</i> , 14, 237–243. https://doi.org/10.2147/JIR.S292544	Estudio de perfil metabólico en otras enfermedades

<p>Aden, K., Rehman, A., Waschina, S., Pan, W. H., Walker, A., Lucio, M., Nunez, A. M., Bharti, R., Zimmerman, J., Bethge, J., Schulte, B., Schulte, D., Franke, A., Nikolaus, S., Schroeder, J. O., Vandeputte, D., Raes, J., Szymczak, S., Waetzig, G. H., Zeuner, R., ... Rosenstiel, P. (2019). Metabolic Functions of Gut Microbes Associate With Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. <i>Gastroenterology</i>, 157(5), 1279–1292.e11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.025</p>	<p>Estudio de perfil metabólico en otras enfermedades</p>
<p>Sikora, M., Chrabąszcz, M., Maciejewski, C., Zaremba, M., Waśkiel, A., Olszewska, M., & Rudnicka, L. (2018). Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. <i>The Journal of dermatology</i>, 45(12), 1468–1470. https://doi.org/10.1111/1346-8138.14647</p>	<p>No evalúa alteración en metabolitos</p>

Fuente: Elaboración propia