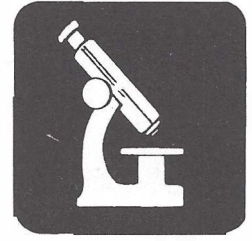


# La flora intestinal en la etiopatogenia de la artritis reumatoide



Dra. Tivizay Molina (Médica naturista) \*

RHEUMATOID ARTHRITIS AND INTESTINAL FLORA. MOLINA T

Keywords: Rheumatology, Rheumatoid arthritis, Bowel, Microbiology

English Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an articular inflammation of unknown origin. It has been said that perhaps is an autoimmune disorder closely related to intestinal microflora, specially associated with an increase in anaerobic bacteria with a higher Polysaccharide-Peptoglycan (PS-PG) content. Also, lymph tissue related to bowel is the most important of all the body. Changes in intestinal flora induce changes in immunity, by absorption of PS-PG present in bacterial walls. Several studies suggest a close relationship between induced RA in experimentation animals and T lymphocyte activity. Also, and hyperproteic diet is related to changes in intestinal flora with a higher arthropathic risk.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es el prototipo de una inflamación articular crónica de etiología desconocida, con repetidas exacerbaciones y remisiones.

A pesar de la cantidad y variedad de estudios clínicos y experimentales realizados, la etiopatogenia es aún materia de debate, dada la compleja multicausalidad de dicha enfermedad.

## ETIOLOGÍA

Teóricamente la sinovitis inicial y la posterior inflamación crónica articular, pueden resultar del continuo estímulo antigénico que desencadena una serie de eventos inmunológicos y que perpetúan el fenómeno. Los factores antigénicos pueden ser muy variados; bien pueden consistir en la presencia de agentes exógenos, como productos de degradación microbiana, virus latentes, tóxicos, fragmentos inmunológicos de la albúmina bovina presente en la leche<sup>15</sup>, o bien pertenecer a la flora microbiana normal.

La confluencia de los resultados de varias décadas de investigación<sup>4</sup>, indican que la microflora intestinal puede jugar un papel muy importante en el establecimiento de la artritis crónica aséptica en individuos genéticamente susceptibles.

Entre un 5-23% de los pacientes con enfermedades inflamatorias de colon, p.e. enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, espondiloartropatías seronegativas, etc., sufren ataques de inflamación articular que cursan paralelas a la

actividad de la enfermedad intestinal<sup>1</sup>. Como posible mecanismo se ha postulado un aumento de determinadas especies bacterianas, seguido de un aumento en la absorción de endotoxinas y antígenos bacterianos, tales como los componentes de polisacáridos y peptidoglicanos (PS-PG) derivados de las paredes bacterianas que inducen o perpetúan la inflamación intestinal y extra-intestinal<sup>3</sup>, sin que se encuentren antígenos bacterianos específicos en las articulaciones, como ocurre cuando se trata de artritis reactivas por ejemplo en las infecciones por salmonellas, shigells, gonocóco, e incluso *Chlamidia trachomatis*<sup>5</sup>. Este tipo de bacterias no ha sido incriminado en la etiopatogenia de la AR.

## EL PAPEL DE LA FLORA INTESTINAL

La presencia de bacterias con propiedades artropáticas ha sido ampliamente estudiada. Es conocida la inducción de poliartritis erosiva en ratas mediante la inyección intraperitoneal de fragmentos de pared celular de *Streptococcus pyogenes*<sup>6,7</sup>, al igual que de *Lactobacillus casei*<sup>8</sup>, y de *Eubacterium aerofaciens*<sup>9</sup>.

La existencia de moléculas de PS-PG en la pared bacteriana era un pre-requisito para la inducción de la artritis<sup>10</sup>. Asimismo la inyección de complejos de PS-PG solubles obtenidos a partir de intestino humano producía artritis crónica<sup>10</sup>.

La flora bacteriana intestinal está compuesta por un pequeño grupo de bacterias aerobias (entre  $10^6$  y  $10^8$  por

gramo de heces) y un gran número de bacterias anaerobias obligadas (entre  $10^9$  y  $10^{11}$  por gramo); de éstas, el 50% es del tipo gram negativo y el otro 50% gram positivo. El tipo gram positivo anaerobio, contiene en su pared 10 veces más PS-PG que las gram negativo<sup>1</sup>.

Los pacientes con AR tienen en su flora intestinal un mayor número de especies de Eubacterium en comparación con sujetos sanos, y los PS-PG de estos microorganismos tienen mayores propiedades artropáticas en comparación con otros cocos y bacilos gram positivos<sup>11</sup>.

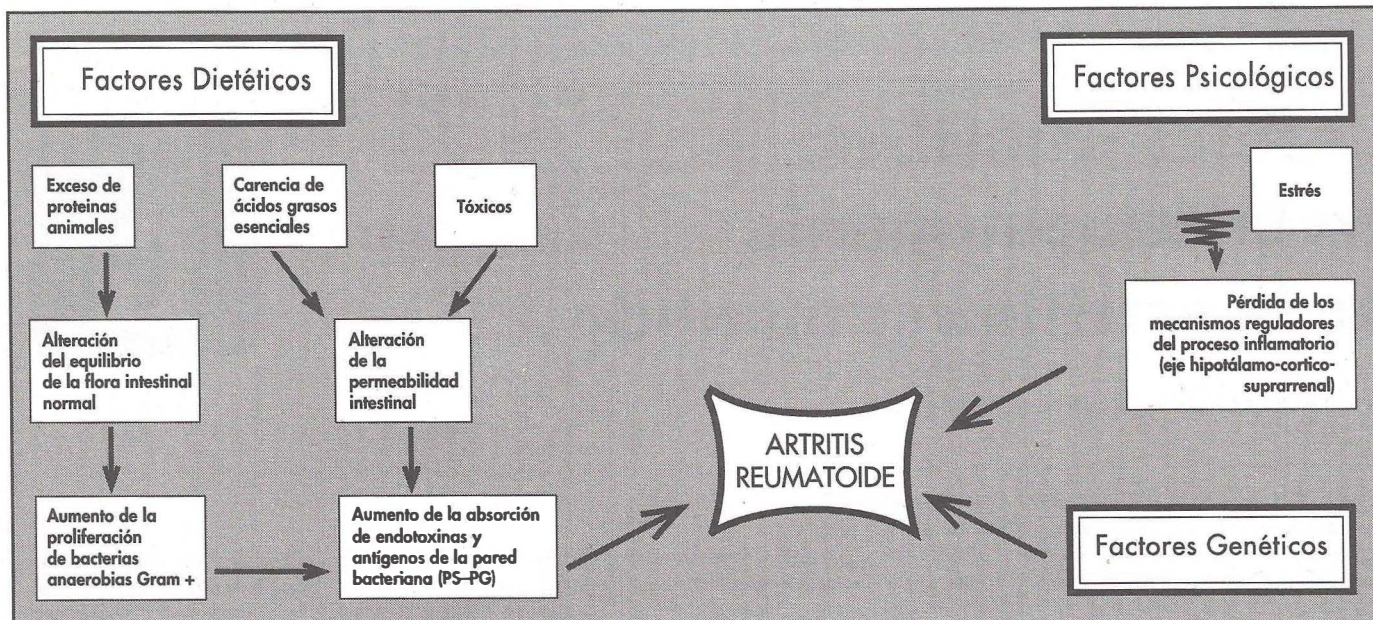
## LA IMPORTANCIA DE LA DIETA

La asociación entre la flora intestinal y la actividad de la AR podría tener consecuencias en cuanto a la forma como la dieta influye sobre la enfermedad.

La superficie total del sistema gastrointestinal es de aproximadamente 300 a 400 m<sup>2</sup>. Sólo una única capa de epitelio separa al individuo de las enormes cantidades de antígenos de origen tanto dietético como microbiano. El tejido linfóide asociado al intestino constituye el mayor órgano linfóide del cuerpo y protege al individuo de los antígenos que pasan a través de esta capa epitelial. Las alteraciones en la flora intestinal cambian el estímulo antigénico y pueden ser importantes en la actividad de la AR.

## ALTERACIONES EN LA PERMEABILIDAD INTESTINAL

Se ha demostrado experimentalmente que los PS-PG logran atravesar



Esquema de la etiopatogenia de la artritis reumatoide

el lumen intestinal y han sido detectados en ciertos tejidos<sup>1</sup>. Por ello algunos autores<sup>4</sup> piensan que la alteración en la permeabilidad intestinal es más importante en la patogénesis de la AR que la misma alteración de la flora intestinal. De hecho se ha encontrado un incremento de la permeabilidad intestinal en pacientes con manifestaciones articulares, pero este punto aún está sujeto a controversia<sup>12</sup>.

Otro grupo de investigadores<sup>2, 13</sup> ha centrado su atención en la detección de los cambios en la flora intestinal individual mediante la comparación computarizada de los perfiles de ácidos grasos celulares bacterianos (AGC) obtenidos por cromatografía gas-líquido (CGL) directamente a partir de muestras de heces. En una muestra de heces, el perfil fecal de AGC representa pues todas las bacterias que se hallan presentes en la muestra.

El método CGL ha demostrado ser más sensible en la detección de los cambios microecológicos en las heces que los cultivos bacterianos. Con ese método, los investigadores compararon la flora intestinal de pacientes con AR precoz en relación con los controles. Los resultados obtenidos mostraron que el espectro de AGC en muestras fecales de pacientes con AR era significativamente diferente a los controles sin AR. También era diferente en los grupos de AR erosiva respecto a la no erosiva. El análisis de la composición de los AGC bacterianos, demostró que las bacterias anaerobias eran las principales respon-

sables de las diferencias observadas.

Estos mismos investigadores<sup>13</sup> evidenciaron alteraciones de la flora intestinal en dos tipos de intervención dietética y dos tratamientos antibióticos diferentes. El número de *Clostridium perfringens* aumentó en las dietas ricas en proteínas, polvo de pescado o carne. Por todo ello estudiaron junto a otro grupo de investigadores de Oslo<sup>14</sup>, el efecto de la dieta en la flora intestinal normal y en los síntomas de los pacientes con AR.

El grupo de Oslo, demostró en un estudio de un año de duración, una mejora muy significativa de los síntomas y parámetros de laboratorio en los pacientes con AR clase II y III en comparación con el grupo control, después de someterlos a un período de siete a diez días de ayuno, seguido de una dieta vegetariana durante tres a cinco meses, ajustada individualmente, con la inclusión lenta y progresiva de una dieta lactovegetariana durante los siguientes siete a meses meses del estudio.

Conjuntamente se compararon los perfiles de AGC en las muestras de heces de estos pacientes<sup>2</sup>. Como resultado observaron una alteración significativa de la flora intestinal, cuando los pacientes cambiaban su dieta omnívora habitual por una dieta vegetariana estricta.

También observaron una diferencia entre los períodos de dieta vegetariana estricta y de dieta lactovegetariana. Estos hallazgos estaban relacionados con los períodos de actividad o mejoría de la artritis reumatoide.

#### ARTRITIS REUMATOIDE Y LINFOCITOS T

Llama la atención que la inducción de artritis experimental por fragmentos de pared celular bacteriana, no es posible en timentomizados, tratados con ciclosporina A, o tratados con células mononucleares anti-células T. Estos datos sugieren una fuerte dependencia entre la AR crónica inducida y la actividad funcional de los linfocitos T<sup>1</sup>.

Igualmente es posible que el organismo desarrolle una inducción de tolerancia mediana por células T supresoras como la observada en la regulación de la respuesta inmune a la exposición prolongada a proteínas antigénicas de la dieta<sup>16</sup>.

En relación a la posible pérdida del equilibrio entre las células T *helper* y las supresoras en algunos fenómenos inmunológicos, la psiconeuro-endocrinología está aportando nuevos datos con respecto al efecto de los glucocorticoides<sup>17</sup> en inhibir la cascada de la respuesta inmune a todos los niveles, al ser activado el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, estimulado por mediadores inflamatorios y citoquinas como resultado de los estímulos antigénicos anteriormente mencionados. Todo ello promueve cambios inmunológicos y conductuales que son adaptativos o moduladores de la respuesta inflamatoria durante situaciones estresantes.

La pérdida de este mecanismo regulador de la respuesta inmune, por agentes infecciosos, tóxicos, farmacológicos o genéticos podrían influenciar la sus-

ceptibilidad a padecer de desórdenes asociados a procesos inmunológicos.

Es por ello que la interrupción del efecto supresivo de los glucocorticoides quizá se relacione con la tendencia al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

La hipótesis de que la AR podría estar asociada a un estado de insuficiencia suprarrenal no es nueva. Varios estudios<sup>17</sup> han demostrado una pérdida del ritmo circadiano en los niveles de cortisol plasmático en la AR severa, al igual que la correlación entre los niveles de cortisol con la actividad de la enfermedad y la respuesta que se obtiene con dosis mínima de esteroides, demuestra que la producción de cortisol es inadecuada en estos pacientes.

De esta forma la interacción entre los sistemas neuroendocrino, inmunitario y nervioso central juega un papel en la susceptibilidad a la inflamación al perderse los mecanismos de homeostasis<sup>18</sup>.

#### CONCLUSIONES

La etiopatogenia de la AR es multicausal. Entre los diferentes factores involucrados está siendo recientemente estudiada la flora intestinal como un importante estímulo antigénico.

Sin embargo para que se manifieste la artritis reumatoidea se requiere que se den las siguientes condiciones:

1. La predominancia de bacterias anaerobias gram positivo en la flora in-

testinal, puesto que contienen mayor cantidad de PS-PG que actúan como estímulos antigénicos.

2. Una alteración de la permeabilidad intestinal que permita el paso de estos productos microbianos.

3. La dieta hiperproteica de origen animal, que favorece el crecimiento de la flora bacteriana intestinal con mayores propiedades artropáticas.

4. La pérdida de los mecanismos inmunomoduladores, como el efecto supresor del cortisol, aumenta la susceptibilidad a los fenómenos inflamatorios. ○

\* La autora es actualmente doctorando en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hazenberg, M.P., Klasen, I.S., Ruseler-Van Embden, J.G.H., and Severijnen, A.J. Are intestinal bacteria involved in the etiology of rheumatoid arthritis? *APMIS* 100:1-9, 1992.
2. Peltonen R, Eerola E. Direct automatic bacterial analysis of rat stools samples, the effect of diet and medical treatment studied by computerized gas-liquid chromatography of bacterial fatty acid. *Microbiol Ecol Health Dis* 5:93-103, 1992.
3. Sartor, R.B., Bond, T.M. and Schwab, J.H. Systemic uptake and intestinal inflammatory effects of luminal bacterial cell wall polymers in rats with acute colonic injury. *Infect Immun* 56:2101-2108, 1988.
4. Midtvedt T. Intestinal bacteria and rheumatic disease. *Scand J Rheumatology. Suppl.* 64:49-54, 1987.
5. Granfors K, Jalkanen S, Lindberg AA et al. Salmonella lipo-polysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet* 335:685-688, 1990.
6. Van den Brock, M.F. Streptococcal cell wall-induced polyarthritis in the rat. Mechanisms for chronicity and regulation of susceptibility. *APMIS* 97:861-878, 1989.

7. Cromartie, WJ, Graddock, JG, Schwab, JH, Anderle, S.K. & Yang, CH. Arthritis in rats after systemic injection of streptococcal cells or cell walls. *J. Exp Med* 146:1585-1602, 1977.

8. Lehman T.J., Allen J.B., Platz P.H., Wilder R.L. Polyarthritis in rats following the systemic injection of lactobacillus casei cells walls in aqueous suspension. *Arthritis Rheum* 26: 1259-1265, 1983.

9. Severijnen A.J., Van Kleef R., Grandia A.A., Van der Kwast T.H., Hazenberg M.P. Histology of joint inflammation induced in rats by cell wall fragments of the anaerobic intestinal bacterium *aerofaciens*. *Rheumatol Int* 11:203-208, 1991.

10. Kool J., Ruseler Van Embden J.G., Van Lieshout L.M. et al. Induction of arthritis in rats by soluble peptidoglycan-polysaccharide complexes produced by human intestinal flora. *Arthritis Rheum* 34:1611-1616, 1991.

11. Severijnen A.J., Kool J., Swaak A.J., Hazenberg M.P. Intestinal flora of patients with rheumatoid arthritis: induction of chronic arthritis in rats by cell wall fragments from isolated eubacterium *aerofaciens* strains. *Br J Rheumatol* 29:443-439, 1990.

12. Rooney P.J., Jenks R.T. and Buchanan W.W. Ashort re-view of the relationship between intestinal permeability and inflammatory joint disease. *Clin. Exp. Rheum* 8:75-83, 1990.

13. Peltonen R, Eerola E. Direct automatic bacterial analysis of rat stools samples, the effects of diet and medical treatment studied by computerized gas-liquid chromatography of bacterial fatty acid. *Microbiol Ecol Health Dis* 5:93-103, 1992.

14. Kjeldsen-Kragh J., Haugen M., Borchrevink C.F., et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 338:899-902, 1991.

15. Maceda Perez B., Lopez-Bote J.P. et al. Antibodies to dietary antigen in rheumatoid arthritis: possible molecular mimicry mechanism. *Clinica Chimica Acta* 203:153-165, 1991.

16. Mowat a. Mc. The regulation of immune responses to dietary protein antigens. *Inmunol. Today* 8:93-98, 1987.

17. Gold P.W. The stress response, depression and inflammatory disease, pp 861-864, In: Sternberg E.M., moderator. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med.* 117:854-866, 1992.

**VEGATEST**

Organometría racional y rápida (sólo en un punto);  
examinaciones de preparaciones homeopáticas y terapia

**VEGA D-F-M 722**

Examen objetivo de reservas energéticas, defensas,  
capacidad de regulación. Medio de control perfecto.

**VEGA STT**

Análisis de la situación metabólica (anabólica/catabólica) y  
terapia adecuada

**VEGALUX**

Cromoterapia-cromopuntura  
con luz curativa

**VEGASELECT**

Vegaterapia de Bioresonancia  
(tecnología exclusiva, eficaz y fácil de aprender)

**La vanguardia de la Medicina Funcional.  
Formación organizada mediante encuentros  
informativos, seminarios y simposia internacionales.**

**Nuevas tecnologías  
diagnósticas  
y terapéuticas**



**Centro Coordinador de BIORESONANCIA y  
Medicina Cuántica Alemana.  
Apdo. 11. P-8800 Tavira. Portugal.  
Tel./Fax: 07 351-81-971 423**