

# El ecosistema intestinal, su microbiota y los probióticos

Carlos Castañeda-Guillot<sup>1</sup>

## Resumen

Se exponen los criterios acerca el ecosistema intestinal y la microbiota intestinal, su importancia y trascendencia en la salud del intestino. Se revisa el valor de los probióticos en el tratamiento de distintas afecciones digestivas. Se enfatizan los criterios de clasificación de los probióticos, sus características y su valor y los principales rasgos de los probióticos bacterianos y de levadura. Los distintos tipos de especies de probióticos bacterianos y los mecanismos de acción son revisados. Se analizan las especies más producidas en la actualidad por la industria farmacéutica, la seguridad y los efectos adversos.

## Palabras clave

ecosistema intestinal, microbiota intestinal, probióticos bacterianos

## ■ ECOSISTEMA INTESTINAL

El concepto de ecosistema intestinal surge en la década de los años 60 del pasado siglo XX, el cual es apoyado en la siguiente década por otros expertos, a partir de la regulación cualitativa de la microbiota intestinal y las interacciones que acontecen entre las bacterias, los sustratos digestivos, el epitelio intestinal y el sistema inmunitario (1,2), Figura 1.

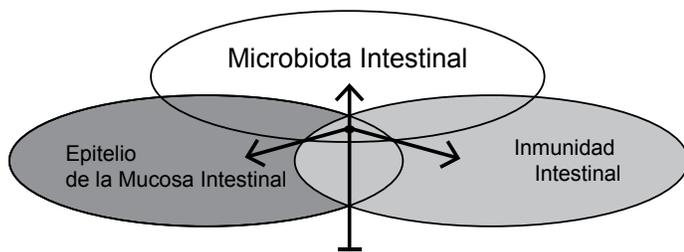


Figura 1. Ecosistema Intestinal

Figura 1. Equilibrio fisiológico entre los elementos del ecosistema intestinal

El tubo digestivo responde a la definición de ecosistema, pues es un lugar específico, delimitado por su pared, que no está vacío, sino abierto por sus extremos, por uno de los cuales penetran las bacterias (constituyentes vivos) y los alimentos (constituyentes inertes), los que se asocian a las

secreciones o sustratos digestivos del hospedero (saliva, jugo biliar, pancreático, entre otros). La luz del tracto gastrointestinal es un reservorio con una superficie interna de aproximadamente 200 m<sup>2</sup>, 100 veces la superficie del área de la piel.(3)

## MICROBIOTA INTESTINAL

El intestino humano es muy complejo, teniendo en consideración el número de géneros y especies de microorganismos que habitan en su interior. Se ha postulado que el «tracto intestinal tiene la más abundante y diversa población de bacterias del cuerpo humano». La composición de la microbiota es fundamental en el ecosistema intestinal por su rasgo de variada multiplicidad.(4)

La microbiota intestinal normal, autóctona, endógena, residente, fisiológica y saprofitas está constituida por las especies presentes de manera constante y con un gradiente de crecimiento progresivo en sentido buco-anal, capaz de multiplicarse sin producir daño. Esta microbiota varía según el segmento intestinal, manteniendo su equilibrio asociado a una serie de características beneficiosas, pues por sí misma no produce alteraciones, constituyendo un verdadero cultivo autorregulado. El ecosistema intestinal por su diversidad juega un rol decisivo en las interacciones con el epitelio de la mucosa del intestino y los mecanismos inmunitarios locales. Está representado por un equilibrio fisiológico y las variables de respuesta a factores agresivos que aparecen en su medio ambiente, relacionadas con las interacciones constantes que ocurren entre la microbiota residente o endógena y los

<sup>1</sup> Profesor Principal Titular y Analista de Investigación. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Regional Autónoma de Los Andes –UNIANDES– Ambato, Tungurahua, Ecuador. Profesor Consultante, Investigador Titular. Facultad de Medicina Calixto García. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. Email: ccastanedag14@gmail.com

microorganismos potencialmente patógenos.(5)

Las relaciones entre la inmunidad intestinal y el ecosistema están dirigidas a mantener la homeostasis del intestino, la cual se expresa por diversos mecanismos inmunoreguladores. Tiene el objetivo de suprimir la respuesta inmunitaria contra antígenos extraños, que pueden ser antígenos de los alimentos, componentes de la microbiota comensal o antígenos asociados con microbios patógenos.(6)

Para la microbiota intestinal se han establecido cuatro hábitats: 1) la superficie de las células epiteliales, 2) las criptas del íleon, ciego y colon, 3) la capa de moco que lo recubre y 4) la luz del intestino. Las bacterias se encuentran en mayor número en el colon. Muchos microorganismos autóctonos o patógenos se unen a la superficie epitelial por adherencia específica mediada por orgánulos especiales, por ejemplo las fimbrias. La capa de moco ha sido considerada como hábitat por su acción, en algunas circunstancias, de protección del hospedero contra la colonización. La concentración de bacterias en la luz intestinal depende del tránsito intestinal. Por otra parte la densidad microbiana en el intestino delgado es generalmente baja, aunque es abundante en la luz del colon, en cuyo espacio los microorganismos no muestran adhesión molecular.(7)

Paulatinamente se han ido identificando los miembros del ecosistema intestinal. En la actualidad se ha logrado establecer la composición de la microbiota intestinal sobre argumentos sólidos y se ha demostrado el dominio de las bacterias. Las investigaciones realizadas en los últimos años con el uso del gen del ARN ribosómico 16S, basadas en métodos independientes de cultivo, ha permitido conocer que está compuesta por cuatro *phyla* o divisiones bacterianas: *Firmicutes* (gram positivos), *Bacteroidetes* (gram negativos), *Actinobacterias* (gram positivas) y *Proteobacterias* (gram negativas). También pueden ser residentes los hongos y *Archaea*, pero sólo corresponden al 1% de la población total.(8--11)

## ■ PROBIÓTICOS

Los expertos del ecosistema intestinal han considerado la década de los años 90 del pasado siglo XX como la “época de los probióticos” por su repercusión en la microbiota intestinal. En el presente siglo los probióticos representan un arma beneficiosa para la comunidad médica internacional en el tratamiento de distintas causas de diarreas y otras afecciones digestivas.

En una definición por consenso se estableció que los «probióticos orales son microorganismos (mo.) vivos que después de su ingestión en un número específico, ejercen beneficios más allá de aquellos que son inherentes a la

nutrición básica». Los probióticos deben cumplimentar el aspecto crucial de mostrar un efecto específico para la salud, según una especie determinada, pero esta acción no puede ser extrapolada a otras especies de la misma clase. Hoy día hay acuerdo en los criterios aceptados sobre los efectos de los probióticos, pues no sólo restauran la salud de la microbiota intestinal, al actuar sobre las disfunciones, sino que además participan en la reparación de sus cambios, en la elaboración de sustancias antibacterianas y tienen efectos inmunomoduladores. (12,13)

La interpretación del concepto de probiótico establece los siguientes principios, un agente probiótico debe: (14,15)

- 1) mostrar propiedades no patógenas,
- 2) tener capacidad de supervivencia a través del tracto digestivo,
- 3) adherirse al epitelio intestinal,
- 4) colonizar en el tracto gastrointestinal,
- 5) producir sustancias antimicrobianas,
- 6) tener adecuada supervivencia (ser estable en forma de polvo, líquido o alimento).

Además de los requisitos expuestos, es necesario añadir un criterio de trascendencia:

- 7) debe ejercer un efecto beneficioso como agente bioterapéutico, siguiendo los argumentos de la medicina basada en la evidencia.

Clasificación de los probióticos:

- 1) Agentes bioterapéuticos bacterianos, Figura 1,
- 2) Agentes bioterapéuticos no bacterianos (levadura), Figura 2.

*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 es el único probiótico de levadura.

Los probióticos pueden estar presentes en algunos alimentos, principalmente en la leche fermentada, participando en su elaboración, resultar alimentos complementarios o



Figura 1. Probiótico bacteriano

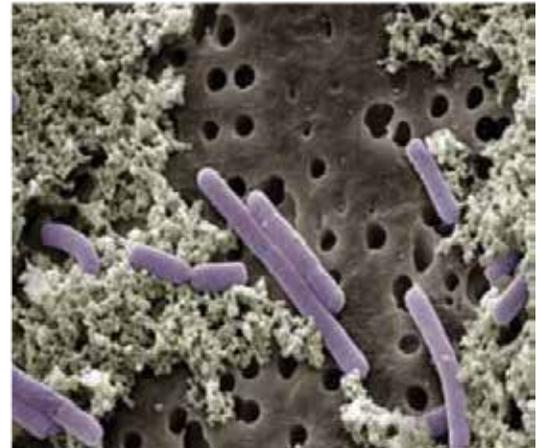


Figura 2. Probiótico no bacteriano

medicamentos y ser presentados en forma liofilizada.

A continuación se enuncian los principales rasgos diferenciales entre probióticos de levadura y bacterianos.

## PROBIÓTICOS BACTERIANOS

Tabla 1: Principales diferencias entre probióticos bacterianos y levadura

Características	Bacteria	Levadura	Rasgos probióticos de la levadura
Presencia en la microbiota humana	99%	1%	<i>S. boulardii</i> es solo residente temporal en el intestino. Se elimina en la materia fecal en varios días.
Tamaño celular	1µm	10µm	Su superficie es 10 veces mayor.
Pared de la célula	Peptidoglicano - LPS/gram negativo - ALC/gram positivo	Quitina, manosa (FPM, LPM, glucano)	La respuesta inmunitaria se efectúa vía receptor TOLL, receptores de lectina.
Condiciones óptimas de crecimiento: - pH - Temperatura - Resistencia a los antibióticos	6,5--7,5 10--80 No	4,5--6,5 20--30 Sí	Tiene diferentes sitios de acción en el tracto GI (por rango de pH). Es genéticamente resistente a los antibióticos.
Tratamiento del material genético	Sí	No	Seguridad: se puede administrar con antibióticos. No se alteran. No hay transferencia de información genética.

LPS: Liposacárido; ALC: Ácido linólico; FPM: Fosfopéptidomanano; LPM: Fosfolípido; GI: Gastrointestinal

Entre los microorganismos más empleados, las bacterias ácido lácticas reúnen un número considerable de géneros que incluyen numerosas especies que tienen efecto potencial para ser utilizadas como probióticos. Las cepas utilizadas pertenecen a especies de los géneros *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium*. Otras especies o mezclas de cultivos con bacterias de géneros no patogénicos incluyen *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus* (Tabla 2). Por otra parte ha resultado de interés añadir al probiótico cepas no patógenas de *E. coli* que compiten con su homólogo patógeno, capaz de producir trastornos en el intestino. (16,17)

Tabla 2: Especies de microorganismos usados como probióticos bacterianos

Especies: <i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus</i>
<i>L. acidophilus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. casei</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. johnsoni</i> <i>L. kefir</i> <i>L. lactis</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosum</i> GG <i>L. salivarius</i>	<i>B. bifidus</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. adolescentis</i>	<i>L. lactis</i> <i>L. cremoris</i> <i>L. diacetylactis</i>	<i>S. thermophilus</i> <i>S. lactis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>B. subtilis</i> <i>B. coagulans</i>

Fuente: Castañeda C. Probióticos bacterianos. En Ecosistema Intestinal, 2012 Ed. InScience Communications, Cap 8 Pags, 111-20. Mexico DF.

Una preparación de probiótico bacteriano debe contener un número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis. Las dosis usadas en terapéutica y prevención varían en los estudios realizados. Se postula una ingestión diaria de  $10^6$  a  $10^9$  como dosis efectiva de tratamiento.

### Bacterias productoras de ácido láctico (BAL)

Son aquellas bacterias fermentadoras no patógenas, no tóxicas, gram positivas que a partir de carbohidratos producen ácido láctico, por lo que son evaluadas como útiles para la fermentación de alimentos. Sin embargo el género *Bifidobacterium* no causa fermentación y es taxonómicamente diferente de las otras BAL y no se agrupa entre ellas, al igual que ciertas cepas de *E. coli* formadoras de esporas tampoco lo hacen. (16)

### Mecanismos de acción de los probióticos bacterianos

Se han propuesto distintos mecanismos de acción para los probióticos bacterianos, basados en estudios in vitro y en animales. Estos incluyen: 1) síntesis de sustancias antimicrobianas, por ejemplo *Lactobacillus* GG y *Lactobacillus acidophilus* cepas LB, al demostrarse que producen sustancias inhibitorias contra algunos gérmenes gram positivos y gram negativos; 2) competición por los nutrientes requeridos para el crecimiento de patógenos; 3) inhibición competitiva de la adherencia de patógenos y 4) modificación de toxinas o receptores de toxinas. Otras investigaciones han demostrado que los probióticos estimulan o modifican las respuestas inmunitarias específicas e inespecíficas a los patógenos. En la Tabla 3 se muestra un resumen de las principales acciones y mecanismos de actuación propuestos para los probióticos bacterianos. (18,19).

### Principales probióticos bacterianos

Se han obtenido en las últimas décadas importantes avances en el conocimiento de los probióticos bacterianos tanto de sus beneficios, como sus limitaciones. Entre ellos merecen ser mencionados el *Lactobacillus* GG (LGG), *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus casei* Shirota. El descubrimiento y documentación de los dos primeros ocurrió entre 1980 y 1986 lo que abrió nuevos horizontes de los beneficios para su uso.

*Lactobacillus* GG (LGG) es el probiótico bacteriano más estudiado en el curso de la década de los años 90 del pasado siglo XX, lo que aportó resultados beneficiosos para la salud. Fue aislado en 1985 de un cultivo fecal humano. Fue identificado taxonómicamente utilizando una sonda genética y mostró un patrón de electroforesis de proteína como el de *L. rhamnosum*, por lo que resulta un *rhamnosum* atípico, pues no puede fermentar la lactosa, la maltosa o la sacarosa, y sólo fermenta la rhamnosa muy lentamente. (20)

LGG es un probiótico investigado en modelos experimentales en animales y estudios clínicos en humanos, también *in vitro* en cultivo de tejido. Las investigaciones más alentadoras sobre sus efectos se relacionan con la diarrea aguda infecciosa y la alergia alimentaria.(21,22)

*Lactobacillus reuteri* es otro probiótico bacteriano de interés. Inhibe la regulación del ARN mensajero (ARNm), la acumulación celular y la secreción de IL-8 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), inhibe la translocación de NF-kB al núcleo y la degradación de I $\kappa$ B. (23).

La cepa Shirota del *Lactobacillus casei* fue aislada del intestino humano en 1930. Ha sido utilizada para la fermentación de la leche. Estudios realizados en animales y en humanos reportan su efecto en el mantenimiento del equilibrio del ecosistema intestinal y en la inhibición del crecimiento de gérmenes patógenos intestinales.(24)

Existen en el mercado presentaciones de una serie de probióticos mezclados. Entre ellos se destaca la VSL33 compuesta por ocho cepas: una cepa de *Streptococcus thermophilus*, cuatro especies de *Lactobacillus* y tres especies de *Bifidobacterium*. Hay otras mezclas comercializadas constituidas por dos cepas de *Lactobacillus* y por *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. (25,26)

### Seguridad y efectos adversos

Generalmente los probióticos bacterianos son seguros y rara vez se informan efectos adversos en pacientes ambulatorios. No hay reportado riesgo, ni evidencias acerca de que la infección por ingestión de probióticos de lactobacilos o bifidobacterias sea mayor que la infección asociada a las propias bacterias comensales de la microbiota intestinal. En

estudios epidemiológicos, las infecciones sistémicas varían entre 0,05% y 0,40%; se considera el riesgo de bacteriemia menor de un caso por millón de individuos. Los casos reportados de bacteriemia en un período de 30 años no superan los doscientos.(27)

Los informes de bacteriemia se han asociado a grupos de población con alto riesgo. La lactobacilemia puede producir endocarditis, neumonía y meningitis. No es recomendable la indicación de probióticos bacterianos en pacientes con intestino corto y cuando exista una alteración de la función de barrera del intestino, por el riesgo de sepsis y translocación bacteriana de la microbiota intestinal a la circulación sanguínea. Se aconseja precaución en su uso en pacientes con catéter vascular (28). También se ha reportado que los probióticos bacterianos podrían recibir y transferir la resistencia a los antibióticos de las bacterias patógenas, lo cual no sucede entre las bacterias y la levadura, pues solo puede presentarse con el uso de probióticos bacterianos productores de ácido láctico (29).

### **The intestinal ecosystem, its microbiota and probiotics**

#### **Abstract**

*Criteria about the intestinal ecosystem and the intestinal microbiota, their importance and consequence in the health of the intestine are presented. The significance of probiotics in the treatment of different digestive conditions is reviewed. The classification criteria of probiotics, their characteristics, their value and the main features of bacterial probiotics and yeast are emphasized. Different types of bacterial probiotic species and mechanisms of action are reviewed. We analyze the species most produced today by the pharmaceutical industry, the safety and adverse effects.*

#### **Key words**

*Intestinal ecosystem, intestinal microbiota, bacterial probiotics*

### ■ BIBLIOGRAFÍA

- Dubos R, Schaedler RW. The digestive tract as an ecosystem. *Amer J Med Sci* 1964; 248:267-71.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastro-intestinal tract. *Ann Rev Microbiol* 1977;31:107-33.
- Castañeda C. Ecosistema Intestinal. En *Ecosistema Intestinal* 2014, Ed InScience Communications, México DF, 2014, cap. 1, pags. 9-16.
- Hao WI, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Med Biol* 2004;268:491-02.
- Castañeda C, Ecosistema intestinal. En *Velasco Enfermedades digestivas en el niño*. 2da. Edición Ed. Universidad del Valle, 2006, pags. 27-38.
- Iweala OI, Nagler Cr. Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of nonresponsiveness to dietary antigens and comensal flora. *Immunol Rev* 2006; 213:82-100.

Tabla 3: Principales mecanismos propuestos para los probióticos bacterianos

Acción	Mecanismos	Ejemplos
Prevención de la colonización por mo. patógenos	Bloqueo de receptores específicos (adherencia) y competencia por nutrientes	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. plantarum</i>
Actividad antimicrobiana	Producción de sustancias con acción antimicrobiana (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , bacteriocinas, ácidos orgánicos)	<i>L. rhamnosus</i> GG
Acción inmunomoduladora	Regulación de la respuesta inmune humoral y celular	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. acidophilus</i> <i>bifidobacterium</i> spp. <i>L. reuteri</i>
Acción enzimática	Disminución en la actividad de enzimas asociadas con la síntesis de lactasa, procarcinógenos, etc.	<i>S. thermophilus</i> <i>lactobacillus</i> ssp. <i>bifidobacterium</i> spp.

Fuente: Castañeda C. Probióticos bacterianos. En *Ecosistema Intestinal*, 2012 Ed. InScience Communications, Cap 8. Pags 111--20. México DF

7. Namsolleck P, Thiel R, Lawson P, Holmstrom K, Rajilic M, Vaughan EE, Rigother-Gols L, et al. Molecular methods for the analysis of gut microflora. *Microbiol Ecol Health Dis* 2004;16:71-85.
9. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449:811-8.
10. Schloss PD, Handelsman J. Status of microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:686-91.
11. Bik EM. Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutr Rev* 2009;67 (Suppl. 2):S164-71.
12. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and symbiotics –approaching a definition. *Amer J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl.):361s-364s.
13. Vandenplas Y, Ramírez-Mayans J, Castañeda C. Consenso sobre el uso de probióticos en pediatría. *Rev Enfermedades Infecciosas (México)*. 2002; 15:144-53.
14. Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenter A, Rastall A et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:105-18.
15. Bergonzelli GE, Blum S, Brüssow H, Corthésy-Theulaz I. Probiotics as treatment strategy for gastrointestinal disease. *Digestion* 2005;72:52-68.
16. Amoros R, Calva A, Maestre JR, Martínez-Hernández D. Probióticos. *Rev Esp Quimioter* 2004; 172,131-9.
17. Szajewska H, Fordymacks A, Bardowski J. Microbiological and genetic analysis of probiotic products licensed for medicinal purposes. *Med Sci Monit* 2004;10:BR346-50.
18. Boirivant M, Stober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterology* 2007;23:679-92.
19. Snelling AM. Effects of probiotics on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:420-6.
20. Gorbach SL. The discovery of *Lactobacillus GG*. *Nutrition Today* 1996;31:25-48.
21. Szajewska H, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bilalek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;5:871-81.
22. Jasinski C, Tanzi MN, Schelotto F. Efficacy of *Lactobacillus GG* in oral rehydration solution. *Pediátrica* 2002;22:231-42.
23. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:399-04.
24. Morotomi M. Properties of *Lactobacillus casei* Shirota strain as probiotics. *Asia Pacific J Clin Nutr* 1996; 5:29-30.
25. Kim HJ, Vázquez MI, Camilleri M. A randomized controlled trial of probiotics combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:687-96.
26. Tong JL, Ran ZH, hen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics and eradication rates and adverse effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-68.
27. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178-81.
28. Salminen MK, Rautein H, Tynkynen S. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus GG*. *Clin Infect Dis* 2004;38:62-9.
29. Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria a review. *Int J Food Microbiol* 2005;195:281-95.

## Certain occupations linked to an increased risk of rheumatoid arthritis

• Wednesday 16 August 2017 From: Medical News Today

New research indicates that certain occupations may put workers at an elevated risk of developing rheumatoid arthritis. Environmental factors are thought to play a role in the development of rheumatoid arthritis by triggering autoimmune reactions in susceptible individuals. To examine whether certain occupational hazards and exposures might be involved, Anna Ilar, of the Karolinska Institutet in Sweden, and her colleagues analyzed information from 3522 individuals with rheumatoid arthritis and 5580 controls from the Swedish population-based EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis) study. The study gathered information on environmental, genetic, and immunological factors collected from blood samples and questionnaires between 1996 and 2014.

The team found that male workers in the manufacturing sector had a higher risk of developing rheumatoid arthritis than workers within the professional, administra-

tive, and technical sectors (the reference group). Within the manufacturing sector, male electrical and electronics workers and material handling operators had a twofold increased risk of rheumatoid arthritis than the reference group. Bricklayers and concrete workers had a threefold increased risk.

Among women, assistant nurses and attendants had a slightly increased risk of rheumatoid arthritis. Those in the manufacturing sector did not, however. (This finding might be explained by the relatively small number of women who work in this sector compared with men.)

The researchers' analyses took into account participants' smoking habits, alcohol use, educational level, and body mass index, all of which are factors associated with rheumatoid arthritis. "Previous studies have not considered these lifestyle-related risk factors to the same extent. Our findings therefore indicate that work-

related factors, such as airborne harmful exposures, may contribute to disease development," said Ilar. "It is important that findings on preventable risk factors are spread to employees, employers, and decision-makers in order to prevent disease by reducing or eliminating known risk factors," she added.

More research is needed to pinpoint the exposures that may be involved. Potential suspects include silica, asbestos, organic solvents, and motor exhaust.

Article: Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study, Anna Ilar, Lars Alfredsson, Pernilla Wiebert, Lars Klareskog, and Camilla Bengtsson, *Arthritis Care & Research*, doi: 10.1002/acr.23321, published online 10 August 2017.