

---

# Influencia de la alimentación en la enfermedad inflamatoria intestinal

Modalidad: -Revisión bibliográfica -

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

Autor /a: Laura Sevilla Cáceres

Director/a: Perla Kaliman

---

Curso 2018/2019 – 2º semestre



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

# Índice

Resumen .....	4
<i>Palabras clave</i> .....	4
Abstract.....	5
<i>Key words</i> .....	5
1. Introducción.....	6
1.1. Enfermedad inflamatoria intestinal .....	6
1.2. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal .....	6
1.2.1. Genética .....	7
1.2.2. Factores ambientales .....	7
1.2.3. Microbiota intestinal.....	8
1.2.4. Dieta .....	9
1.2.4.1. Dieta mediterránea.....	10
2. Objetivos .....	11
3. Metodología .....	12
3.1. Bases de datos utilizadas .....	13
3.2. Estrategia de búsqueda .....	13
3.3. Selección de artículos.....	13
3.4. Proceso de extracción de datos .....	14
3.5. Descripción de las variables.....	14
3.6. Síntesis de resultados.....	15
4. Resultados .....	15
4.1. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).....	15
4.2. Tipos de respuesta inmune en la EII .....	16
4.2.1. Respuesta inmune innata .....	16
4.2.2. Respuesta inmune adaptativa: .....	18
4.3. Relación entre la microbiota intestinal y la EII. ....	19
4.3.1. Generalidades.....	19
4.3.2. Composición general de la microbiota intestinal.....	20
4.3.3. Disbiosis en la Colitis ulcerosa .....	21
4.3.4. Disbiosis en la Enfermedad de Crohn.....	22
4.4. Intervenciones nutricionales como tratamiento de las EII .....	23
4.4.1. Parámetros utilizados en estudios clínicos.....	23
4.4.2. Probióticos. Experiencia en el tratamiento de la EII. ....	23
4.4.3. Prebióticos. Experiencia en el tratamiento de las EII.....	27
4.4.4. Dieta antiinflamatoria .....	31

4.4.4.1	Generalidades .....	31
4.4.4.2	Dieta rica en fibra .....	32
4.4.5	Compuestos fenólicos .....	35
4.4.5.1	Generalidades .....	35
4.4.5.2	Ensayos clínicos con compuestos fenólicos para el tratamiento de las EII	35
5.	Discusión .....	37
6.	Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	41
7.	Conclusiones .....	43

## **Resumen**

### **Introducción**

La enfermedad inflamatoria intestinal está compuesta por la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada. Se trata de procesos inflamatorios, de etiología parcialmente conocida, con curso clínico crónico y recidivante y con afectación prioritaria del tracto digestivo.

La alimentación juega un papel importante en la modulación de la inflamación, con la regulación de la microbiota intestinal como uno de sus principales mecanismos de acción. Esta microbiota se encuentra alterada en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Objetivos**

Analizar si las dietas antiinflamatorias y los suplementos alimenticios basados en probióticos, prebióticos, compuestos fenólicos o combinaciones de ellos, podrían ser efectivos como tratamiento complementario para la enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Metodología**

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los diferentes estudios disponibles en los que se investiga la influencia de la alimentación sobre el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Resultados y conclusiones**

Algunas cepas de probiótico, como el *E.coli Nissle 1917* o el compuesto VSL#3, o prebióticos basados en la inulina podrían ser ya efectivos para tratar la colitis ulcerosa. Sin embargo, para la enfermedad de Crohn aún se requieren estudios con diferentes intervenciones nutricionales hasta encontrar una combinación que resulte realmente eficaz.

Una dieta rica en fibra puede ayudar en la remisión de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En fase experimental se encuentran algunos compuestos fenólicos, como el resveratrol. Apenas se ha comenzado a realizar ensayos en humanos, pero su potencial como agente antiinflamatorio es prometedor.

### **Palabras clave**

Enfermedad inflamatoria intestinal, Crohn, colitis, microbiota, dieta, probióticos, prebióticos.

# **Abstract**

## **Introduction**

Inflammatory bowel disease is composed of Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis. These are inflammatory processes, of partially known etiology, with chronic and recurrent clinical course and with priority affection of the digestive tract.

Diet plays an important role in the modulation of inflammation, with the regulation of the intestinal microbiota as one of its main mechanisms of action. This microbiota is altered in patients with inflammatory bowel disease.

## **Objectives**

To analyze whether anti-inflammatory diets and dietary supplements based on probiotics, prebiotics, phenolic compounds or combinations thereof, could be effective as a complementary treatment for inflammatory bowel disease.

## **Methodology**

A literature review was made on the different available studies in which the influence of diet with the course of inflammatory bowel disease is investigated.

## **Results and conclusions**

Some strains of probiotic, such as E.coli Nissle 1917 or VSL # 3 compound, or prebiotics based on inulin may already be effective in treating ulcerative colitis. However, Crohn's disease still requires studies with different nutritional interventions until a really effective combination is found.

A diet rich in fiber can help with the remission of the inflammatory bowel disease.

In an experimental phase there are some phenolic compounds, such as resveratrol. Human trials have hardly begun, but their potential as an anti-inflammatory agent is promising.

## **Key words**

Inflammatory bowel disease, Crohn, colitis, microbiota, diet, probiotics, prebiotics.

# 1. Introducción

## 1.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación crónica del intestino, a nivel de diferentes localizaciones, que cursan con periodos de inactividad o quiescencia que alternan con periodos de actividad clínica, los denominados brotes.

Los tipos más frecuentes son la *enfermedad de Crohn*, que puede afectar a cualquier localización del tubo digestivo desde la boca hasta el ano; la *colitis ulcerosa*, que afecta exclusivamente al colon; y la colitis indeterminada.

Afecta generalmente a personas jóvenes, entre los 20 y 40 años, aunque también se puede dar en niños y en mayores de 60 años, afectando por igual a hombres y mujeres. La incidencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se ha multiplicado por 10 en España en los últimos 25 años, encontrando las mayores tasas de incidencia y prevalencia en Europa Occidental y Norte-América. Esta incidencia presenta una tendencia creciente debido, en gran parte, a cambios en factores ambientales (como el nivel de desarrollo económico), situándose en cifras de entre 1 de cada 200 y 1 de cada 300 habitantes en países desarrollados (1).

La clínica y la gravedad de cada una de estas entidades dependen de su localización, grado de extensión, el grado de actividad inflamatoria y de las manifestaciones extra intestinales que en ocasiones las acompañan.

A modo general cabe destacar que la sintomatología de la enfermedad inflamatoria intestinal es muy variada y depende del tramo de tubo digestivo que se encuentre afecto, destacando: el dolor abdominal, la diarrea, rectorragia, pérdida de peso, fiebre, pus y mucosidad en las heces.

## 1.2. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal se da en personas predispuestas genéticamente en las que la asociación con diferentes factores ambientales, y cambios en la microbiota intestinal, desencadena una respuesta inmunológica anómala que genera el daño en los tejidos.

### 1.2.1. Genética

La influencia de la genética es fundamental para el desarrollo de esta enfermedad, habiendo sido descritos diversos genes implicados en la etiología de la misma (2). Sin embargo, en los últimos años, se ha publicado que la agregación familiar es mucho más alta en enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, con una concordancia en gemelos homocigotos entre 15-20% para la colitis ulcerosa y de entre 20-50% para la enfermedad de Crohn (3).

El gen NOD2/CARD15 es uno de los primeros genes estudiados, involucrado en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Este gen se expresa en las células presentadoras de antígenos, macrófagos y linfocitos así como en las células epiteliales, fibroblastos y células de Paneth, encontrándose implicado en la respuesta inmune innata frente a las bacterias, ya que codifica una proteína que interviene en el reconocimiento de los lipopolisacáridos bacterianos actuando así como receptor intracelular.

### 1.2.2. Factores ambientales

Dentro de los factores ambientales relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran los siguientes:

- **Tabaco:** Parece tratarse del factor ambiental mejor estudiado, sin embargo en la colitis ulcerosa actúa como factor protector de la enfermedad, de forma que el hecho de no fumar aumenta el riesgo de padecer colitis ulcerosa en un 1.7 frente a los fumadores (4); mientras que en la enfermedad de Crohn constituye un factor de riesgo, pudiendo asociarlo a un agravamiento de la enfermedad, con un mayor número de brotes, más ingresos hospitalarios, y un mayor riesgo de recurrencia postquirúrgica. De forma que el riesgo estimado de un fumador para desarrollar enfermedad de Crohn es aproximadamente el doble que el de un no fumador (5).
- **Apendicectomía.** Parece actuar como elemento protector en el caso de la colitis ulcerosa, mientras que en la enfermedad de Crohn constituye un factor de riesgo para padecerla (6), (7).
- **Lactancia materna.** La lactancia materna es un factor protector para el desarrollo de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Este efecto protector se puede explicar a través de dos teorías principalmente: la primera teoría es que la lactancia materna favorece la inmunotolerancia a antígenos alimentarios específicos así como a bacterianos; la segunda teoría es que a través de la leche materna se

transfieren anticuerpos de la madre al niño modificando así la microbiota intestinal de éste (8).

- **Agentes infecciosos.** Diferentes estudios sugieren que el padecimiento de infecciones virales perinatales como la rubéola podrían aumentar el riesgo de desarrollar posteriormente enfermedad de Crohn. Sin embargo, la infección por *Helicobacter pylori* podría comportarse como un factor protector independientemente de la edad o raza (9).

### 1.2.3. Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que se asocian, de forma natural, al intestino del cuerpo humano. La composición de la microbiota intestinal es específica de cada persona, tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo, estando compuesta por  $10^{13}$  –  $10^{14}$  (entre 10 y 100 billones) de microorganismos por individuo. Las bacterias nativas que la componen se adquieren en el nacimiento y durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se ingieren a través de los alimentos (10).

La microbiota tiene fundamentalmente 3 funciones:

- *Función metabólica:* Dado que se encarga de metabolizar los residuos dietéticos no digeribles, así como los detritus celulares. De esta manera la microbiota intestinal es capaz de transformar los polisacáridos complejos de la dieta en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico principalmente).  
Además de constituir la principal fuente de energía para las células epiteliales del colonocito, los ácidos grasos de cadena corta, intervienen en la motilidad intestinal así como en la inmunidad intestinal, (tanto local como sistémica), con efecto antiinflamatorio ya que controlan la producción de células T helper, anticuerpos y citoquinas.
- *Función protectora:* Constituyen el efecto barrera de forma que previenen el sobrecrecimiento de especies comensales con potencial patógeno.
- *Desarrollo del sistema inmunitario:* Interviene en el desarrollo y maduración del sistema inmune. Constituye una barrera que se encarga del contacto con los antígenos del medio externo, encargándose así de los fenómenos de reconocimiento inmunológico en base a los cuales el sistema inmune será capaz de diferenciar entre patógenos potenciales y flora comensal.



Existen varios estudios que demuestran alteraciones en la microbiota en personas con EII, así como otros estudios que relacionan microbiota con inflamación (11).

Uno de los factores que determinan la composición de la microbiota es la dieta, dentro de ella los probióticos, que son microorganismos vivos, también pueden alterarla produciendo un efecto modulador de la respuesta inflamatoria, de ahí el papel importante que desempeñan en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal:

- Los probióticos son alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos, cuyo fin es modificar la microbiota intestinal. A este respecto existen estudios que relacionan su uso, en pacientes con colitis ulcerosa que presentan reservoritis o pouchitis, con la inducción de la remisión clínica gracias su efecto sobre la modulación de la respuesta inmune y la regulación de la microbiota intestinal (12).
- Por otro lado, los prebióticos son aquellos ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando el crecimiento y actividad de un tipo determinado de bacterias del colon. Dentro de los prebióticos, los más estudiados son la inulina, el almidón y los oligosacáridos.

#### **1.2.4. Dieta**

Existen algunos estudios en los que se relaciona el papel de la dieta en el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha visto que una dieta rica en frutas, verduras y fibra puede tener un efecto protector frente al desarrollo de enfermedad de Crohn (13).

Por otro lado, la ingesta de azúcar constituiría un factor de riesgo para el desarrollo tanto de colitis ulcerosa, como de enfermedad de Crohn, así como sucede con la ingesta de grasa (14).

Uno de los principales factores que influye en la modulación de la respuesta inflamatoria es la alimentación, esto se debe al efecto proinflamatorio o antiinflamatorio de determinados nutrientes de los que se componen los alimentos (15).

Éste es el caso de algunas moléculas de naturaleza antiinflamatoria contenidas en los alimentos:

- *Ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la familia omega-3 y omega-6:* como el ácido docosahexaenoico, el ácido eicosapentaenoico y ácido araquidónico. Los AGP omega-3 (16) participan en vías metabólicas que tienen como

producto final agentes anti-inflamatorios pudiendo reducir la producción de prostaglandina E, TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral), leucotrieno B4 y tromboxano A2; mientras que los AGP omega-6 en general participan en vías metabólicas que terminan en la síntesis de agentes pro-inflamatorios (17).

- *Compuestos fenólicos*: entre los que destaca ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos, cumarinas y taninos.
- *Terpenoides*: como los carotenoides (18).
- *Fibra*: El término “fibra” hace referencia a aquellas sustancias de origen vegetal, hidratos de carbono, o derivados de los mismos, excepto la lignina, que no son modificados por las enzimas que participan en la digestión llegando intactos al colon donde algunos pueden ser hidrolizados y fermentados por parte de la flora intestinal.

Los principales productos obtenidos de la fermentación de la fibra son: ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato), gases (hidrógeno, anhídrido carbónico y metano) y energía.

El butirato es utilizado por los colonocitos (células del endotelio del colon) y metabolizado hasta CO<sub>2</sub>, cuerpos cetónicos y agua; además ejerce efectos antiinflamatorios específicos en el colon disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF (19).

- *Vitaminas*: si bien la mayoría de vitaminas tienen efecto antiinflamatorio (A, B6, niacina, C, D, E), algunas de ellas pueden tener efecto proinflamatorio de forma indirecta como es el caso de la vitamina B12, ya que al encontrarse en productos de origen animal va asociada a compuestos que son proinflamatorios por sí mismos, como las grasas saturadas (20).
- *Minerales*: Minerales como el magnesio, el hierro, el selenio y el cinc, pueden desempeñar un importante papel en la contención de la respuesta inflamatoria (20).

#### **1.2.4.1. Dieta mediterránea**

La dieta mediterránea constituye el paradigma de dieta saludable gracias a su potencial antiinflamatorio. Se basa en la ingesta abundante de vegetales, legumbres, frutas, nueces, cereales integrales y aceite de oliva, ingesta moderada de pescado y productos lácteos, con escasa ingesta de ácidos grasos saturados y de carnes y aves e ingesta moderada de vino tinto durante las comidas, más concretamente una copa de vino al día en el caso de las mujeres y dos copas de vino al día en el caso de los hombres. Estos alimentos tienen una alta densidad de nutrientes como hidratos de

carbono complejos, fibra dietética, minerales, vitaminas (especialmente antioxidantes) y componentes no nutritivos bioactivos (antioxidantes y anticancerígenos) (21).

En pacientes que siguen una dieta mediterránea se ha detectado menores concentraciones de marcadores inflamatorios y de función endotelial (IL-6, VCAM-1, ICAM-1).

Los compuestos fenólicos presentes en la dieta mediterránea poseen capacidad antioxidante así como antiinflamatoria. El estrés oxidativo produce un aumento de enzimas tales como ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LPO), ambas implicadas en la liberación de factores como interleucinas y quimiocinas de forma que los compuestos fenólicos, como la quercetina, inhiben la expresión de COX-2. Mientras que otros como la flavina (presente en el té negro), suprimen la expresión de la ciclooxigenasa en células de cáncer de colon. Otra diana sobre la que actúan los polifenoles es el factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B), que regula el proceso inflamatorio mediante la modulación de la expresión de genes proinflamatorios, de forma que pueden bloquear la fosforilación de la subunidad P65 impidiendo la transcripción de los genes proinflamatorios. Éste es el caso del resveratrol y la quercetina (22), (23).

Teniendo en cuenta estas consideraciones el objetivo de este trabajo es buscar aquellos estudios que relacionen la alimentación (dentro de la cual podemos incluir el papel de los probióticos y de los prebióticos) con la enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea como factor predisponente al desarrollo de la misma o como factor influyente en su pronóstico una vez que se diagnostica la enfermedad. Además, gracias al potencial antiinflamatorio de la dieta, algunos nutrientes y compuestos bioactivos se convierten en el centro de varios estudios que los sitúan como compuestos beneficiosos en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal y que también serán objeto de desarrollo a lo largo de este trabajo.

## 2. Objetivos

El **objetivo general** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre diferentes estudios que relacionan la alimentación con el desarrollo y curso clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Como **objetivos específicos**:

- a. Definir en qué consiste la enfermedad inflamatoria intestinal, sus tipos y manifestaciones clínicas.

- b. Definir la cascada inflamatoria desencadenada en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- c. Definir el concepto de microbiota intestinal dada su asociación con la dieta y regulación de la respuesta inmunitaria del organismo.
- d. Revisar diferentes estudios que asocian el uso de prebióticos y/o probióticos, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con la inducción de la remisión clínica.
- e. Hacer una revisión de los diferentes alimentos proinflamatorios y antiinflamatorios, analizando la dieta mediterránea y definiendo así el índice inflamatorio dietético.
- f. Analizar la aplicabilidad y proponer nuevas líneas de investigación respecto al tema analizado.

Con este estudio se quiere dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que emplean probióticos en su tratamiento, tienen mayor tasa de remisión de su enfermedad frente a los que no los emplean?
- ¿Las personas que realizan una dieta baja en fibra, frente a las que tienen un consumo de fibra superior, tienen menos riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal?
- ¿Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que consumen compuestos fenólicos en la dieta, frente a los que no los consumen, tienen un mejor pronóstico de su enfermedad?

### **3. Metodología**

El método de investigación de este trabajo consiste en el análisis y búsqueda de correlaciones, entre las aportaciones de una selección de artículos científicos, que hayan tratado de establecer alguna relación entre la enfermedad inflamatoria intestinal en cualquiera de sus formas con algún aspecto concreto de la nutrición.

Para ello los estudios seleccionados han de provenir de bases de datos de relevancia científica contrastada.

### **3.1. Bases de datos utilizadas**

Se han buscado artículos en las siguientes bases de datos:

- PubMed, que es un motor de búsqueda de libre acceso a Medline, base de datos de bibliografía médica más amplia que existe.
- ScienceDirect, es una amplia base de datos de investigación médica y científica, de acceso bajo suscripción.
- Scielo, es una base de datos de bibliografía electrónica de revistas científicas.

Estas bases de datos ayudan a localizar artículos científicos publicados por diversas editoriales de reconocido prestigio en el sector médico y/o científico (Elsevier, PMC, Journal of Gastroenterology and Hepatology, etc...).

### **3.2. Estrategia de búsqueda**

La búsqueda de artículos se ha realizado utilizando las siguientes sentencias: "inflammatory bowel disease" AND "probiotics", "inflammatory bowel disease" AND "prebiotics", "dietary inflammatory index" AND "bowel disease", "mediterranean diet" AND "inflammatory", "inflammatory bowel disease" AND "phenolic compounds", "inflammatory bowel disease" AND "dietary fiber", "inflammatory bowel disease" AND "diet", "Crohn disease" AND "diet", "Ulcerative colitis" AND "diet", en el campo de búsqueda de cada base de datos.

En una búsqueda inicial no se han aplicado filtros para acotar los resultados, más allá de ordenarlos por fecha de publicación de más moderno a más antiguo. En una segunda búsqueda se utilizaron los siguientes filtros con el objetivo de encontrar los estudios clínicos: Article types "Randomized controlled trial", Publication dates "<10 years"; Species "Humans" OR "other animals".

### **3.3. Selección de artículos**

Se seleccionaron aquellos artículos que aporten información relevante en forma de conclusiones o resultados contrastables, que ayuden a responder las preguntas investigables formuladas en el presente estudio.

Para localizar estos artículos se ha realizado un filtrado de los resultados de la búsqueda. Como primera medida, se ha accedido solo a aquellos cuyo título encaja con alguna de las preguntas investigables. Y como segunda medida, se han seleccionado aquellos artículos en los que se ha llegado a alguna conclusión que haya

realizado algún avance o aportación relevante al estudio de la relación entre la EEI y la alimentación.

Además, estos artículos deben ser lo más recientes posibles (idealmente con una antigüedad inferior a 5 años, recomendado no seleccionar artículos con una antigüedad superior a 15 años).

Se han seleccionado para su análisis un total de 120 artículos, cantidad que permite obtener la información necesaria para relacionar unas variables con otras, contrastar resultados y llegar a conclusiones debidamente justificadas.

La lista de referencias de los artículos seleccionados se encuentra disponible en la bibliografía del trabajo.

### **3.4. Proceso de extracción de datos**

Se han leído los artículos detenidamente, tomando nota de las aportaciones más interesantes de cada uno de ellos. De los estudios epidemiológicos se han extraído las características de cada grupo analizado, así como el tamaño de la población de estudio. En caso de haber establecido una relación causa – efecto, se ha extraído esta información haciendo mención a las condiciones en las que se ha realizado el estudio y en qué grupos es más fuerte esa relación.

### **3.5. Descripción de las variables**

- *¿Pacientes con colitis ulcerosa que emplean probióticos en su tratamiento, tienen mayor tasa de remisión de su enfermedad frente a los que no los emplean?*

Para responder a esta pregunta la variable principal (independiente) es la utilización o no de probióticos en la alimentación, qué tipo de probióticos y en qué cantidades y condiciones son administradas. En este caso las variables dependientes serán el grado de remisión de la enfermedad mediante la medición de los biomarcadores inflamatorios, la mejora de la sintomatología y las mejoras en la calidad de vida.

- *¿Las personas que realizan una dieta baja en fibra, frente a las que tienen un consumo de fibra superior, tienen menos riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal?*

En este caso la variable independiente es la **cantidad de fibra que integra la dieta del paciente**, y la variable dependiente la probabilidad de aparición de la enfermedad.

- *¿Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que consumen compuestos fenólicos en la dieta, frente a los que no los consumen, tienen un mejor pronóstico de su enfermedad?*

Aquí la variable independiente es **el consumo o no de compuestos fenólicos en la dieta**, qué clase de compuesto fenólico y procedente de qué alimentos. Y la variable dependiente el grado de remisión de la enfermedad (EC o CU), mejoras en la sintomatología y en la calidad de vida del paciente.

### 3.6. Síntesis de resultados

Después de analizar las conclusiones de cada artículo se tratará de obtener las respuestas a las preguntas planteadas, de manera que se congreguen las aportaciones de las diferentes referencias de una manera lógica y evitando posibles incongruencias. El objetivo será que las afirmaciones que se indiquen en las conclusiones de este trabajo logren la mayor consistencia y fiabilidad posible.

## 4. Resultados

### 4.1 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

El término enfermedad inflamatoria intestinal hace referencia a un grupo de enfermedades crónicas recidivantes, que se caracterizan por diarrea crónica sanguinolenta o acuosa, son la *colitis ulcerosa (CU)*, la *enfermedad de Crohn (EC)* y la *colitis indeterminada o pendiente de clasificar*, esta última hace referencia a la minoría de casos en los que no es posible establecer un diagnóstico definitivo de EC o CU. La patogenia de la EII es parcialmente desconocida pero, actualmente, la hipótesis más aceptada considera que en su patogénesis se producen interacciones complejas entre factores genéticos, factores ambientales, factores de interacción huésped-microbiota y el sistema inmune del huésped (inmunidad innata y adaptativa) las cuales condicionan el desarrollo de respuestas inmunes aberrantes que determinan una inflamación intestinal crónica con pérdida de la homeostasis intestinal.

#### 4.1.1 Enfermedad de Crohn (EC). Sintomatología y tratamiento

Se trata de una enfermedad crónica e idiopática que puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca al ano, siendo las localizaciones más frecuentes, la ileocecal (40%), la localización ileal (30%), y exclusivamente colónica (15-30%). Casi el 75% de los pacientes con compromiso colónico tienen además afectación perianal (24). En la enfermedad de Crohn las lesiones mucosas son variables, normalmente son discontinuas, parcheadas o focales. Al inicio de la enfermedad suelen apreciarse úlceras aftoides sin embargo, conforme avanza la enfermedad, estas úlceras tienden a constituir úlceras profundas fisurantes que suelen ser serpenteantes o longitudinales y pueden prolongarse dando lugar a fístulas abscesos o perforaciones.

Los *síntomas* que podemos encontrar en la enfermedad de Crohn son heterogéneos, destacando la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso (25), mientras que los síntomas sistémicos (fiebre y anorexia) también son frecuentes.

#### **4.1.2 Colitis Ulcerosa (CU). Sintomatología y tratamiento**

Se trata de una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación mucosa difusa limitada al colon (26). La afectación mucosa comienza en el recto y se extiende en la mayoría de los casos de forma circunferencial y continua a tramos proximales colónicos. La mucosa en un paciente con colitis ulcerosa activa se muestra eritematosa, granular, friable y con úlceras que suelen tener un aspecto variado (pequeñas, redondas y superficiales; irregulares con aspecto geográfico; extensas con bordes socavados o confluentes).

La *sintomatología* de la CU consiste en dolor abdominal que puede ser de moderado a leve, rectorragia (94%), diarrea (93%). La mayoría de los pacientes tiene un curso leve a moderado, que es más activo en el momento del diagnóstico y luego presenta periodos variables de remisión o actividad (de leve a severa).

Un caso concreto dentro de la CU es la pouchitis o reservoritis, que consiste en una inflamación del reservorio ileoanal realizado quirúrgicamente en aquellos pacientes que han sido sometidos a una colectomía subtotal.

## **4.2. Tipos de respuesta inmune en la EII**

### **4.2.1. Respuesta inmune innata**

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa frente a microorganismos patógenos, siendo capaz de activar, mediante la síntesis de



citoquinas y la presentación antigénica, una respuesta inmune adaptativa que confiere al huésped una protección más eficaz y duradera. Este sistema está compuesto, además de por barreras anatómicas celulares y moleculares, por una variedad de estirpes celulares como las células epiteliales intestinales, los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos y las células linfoides innatas (27).

Las células caliciformes secretan la capa de mucina que tapiza la superficie epitelial intestinal, constituyendo la primera barrera defensiva (no celular) entre el organismo y los antígenos presentes en la luz intestinal. Además, las células epiteliales intestinales, principalmente las células de Paneth, sintetizan y secretan unos péptidos antimicrobianos, denominados defensinas, cuyos niveles se encuentran disminuidos en pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente cuando existen mutaciones en el gen NOD 2 (27).

Por otro lado, las células epiteliales intestinales, además de constituir la primera barrera celular frente a la agresión, son las responsables de iniciar la respuesta inmune innata, así como de desencadenar la respuesta inmune adaptativa frente a aquellas sustancias que suponen un peligro para el huésped. Estas células epiteliales sintetizan enzimas, péptidos antimicrobianos así como lactoferrina con actividad antibiótica y bactericida. Además, son capaces de sintetizar quimioquinas, las cuales dirigen el movimiento de células (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas así como linfocitos B y T) hacia la mucosa en un momento dado; y citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL 6) en respuesta a diferentes estímulos químicos, físicos o infecciosos, de esta forma se consigue amplificar la respuesta gracias a la expresión de otras citoquinas pro-inflamatorias (27).

A este respecto, se ha descrito una alteración de la barrera epitelial intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal produciéndose un incremento de la permeabilidad paracelular, así como un descenso en la secreción de inmunoglobulina A. Estos fenómenos se asocian con el paso de bacterias comensales a la lámina propia intestinal, así como a la circulación, desencadenando y perpetuando el proceso inflamatorio que caracteriza a los pacientes afectados por la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por otro lado se ha demostrado, mediante el estudio del perfil transcripcional de la mucosa intestinal de pacientes con colitis ulcerosa en remisión, una alteración de la regulación génica en comparación con colitis ulcerosa activa y controles sanos, a pesar de la curación endoscópica e histológica de la mucosa (28).

La infiltración de la mucosa por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y su migración a través del epitelio constituye un evento característico que contribuye a la patogenia de la EII mediante la liberación de moléculas inflamatorias y citotóxicas que contribuyen a perpetuar el proceso inflamatorio (29). Tanto los macrófagos como las células dendríticas juegan un papel importante en la inflamación crónica intestinal que caracteriza a la EII, de manera que: una población determinada de macrófagos CD 14<sup>+</sup> y de células dendríticas están aumentados en número y actividad, en términos de expresión de receptores toll-like (TLRs) y moléculas de co-estimulación, secreción de citocinas (IL-6, IL-23, TNF  $\alpha$ ), quimioquinas y otras moléculas proinflamatorias en la mucosa intestinal en pacientes con EII (30).

#### **4.2.2. Respuesta inmune adaptativa:**

Parece ser que los linfocitos T ejercen un papel central en la en la patogenia de la EII.

Se han caracterizado subpoblaciones de células T efectoras Th17 y Th9 con actividad proinflamatoria (31), y de células T reguladoras.

- La *subpoblación de linfocitos Th 17* se caracteriza por la expresión del factor de transcripción ROR $\gamma$ t (factor de transcripción específico de la diferenciación hacia células Th17), la expresión de marcadores de superficie IL-23R y CCR6 y la síntesis de citoquinas proinflamatorias IL-17, IL-21, IL-22 e IL-2, así como de la quimioquina CCL 20. Las células Th 17 parecen desempeñar un papel importante en la defensa del huésped frente a patógenos, así como en la patogenia de enfermedades autoinmunes. En el caso de la EII merece especial atención la vía IL-23/Th17, dado que en estos pacientes existe un incremento en la producción de IL-23 e IL-17 así como de la activación de linfocitos Th 17 en la mucosa del colon y en sangre periférica. Las células T inmaduras son activadas por células dendríticas en presencia de IL-6 (o IL-23) y expresan el receptor de IL-23 (IL-23R). La estimulación a través del receptor IL-23R induce la expresión de ROR $\gamma$ t que interviene en la diferenciación hacia células Th17, las cuales secretan IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, que induce la producción de quimiocinas, citocinas y péptidos antimicrobianos que juegan un papel en la integridad del epitelio intestinal.
- Por otra parte, la *subpoblación de linfocitos Th 9*, se encuentra incrementada en la mucosa del colon de pacientes con CU, siendo la principal fuente celular de IL-9. Esta citoquina, clave en la activación de los mastocitos de la mucosa, en la amplificación de la respuesta de los linfocitos T y en la resistencia de los leucocitos polimorfonucleares a la apoptosis, parece desempeñar un papel

importante en la patogenia de esta enfermedad gracias a su acción sobre la integridad de la de la barrera epitelial intestinal, actuando probablemente sobre receptores específicos en las células epiteliales intestinales, que a su vez se encuentran sobre-expresados en la mucosa cólica de los pacientes con CU.

- Las *subpoblaciones de linfocitos T con actividad reguladora (Treg)* también intervienen en la patogenia de la EII: El balance entre células T efectoras, como las Th17, y las células T CD 4+ CD 25 reguladoras suele estar regulado de forma precisa, en condiciones normales, para hacer frente a la infección por microorganismos patógenos y para establecer mecanismos de tolerancia en un ambiente en el que existe una alta concentración de microorganismos comensales. La alteración de este equilibrio se asocia a una inflamación incontrolada y al desarrollo de autoinmunidad de forma que, en el caso de pacientes con EII se ha descrito una depleción de linfocitos Treg en sangre periférica, así como una redistribución hacia la mucosa inflamada en la que no son capaces de ejercer el efecto antiinflamatorio fisiológico.

#### **4.3 Relación entre la microbiota intestinal y la EII.**

##### **4.3.1 Generalidades**

Se ha demostrado que la microbiota tiene un papel fundamental en la patogénesis de la EII, debido a su interacción con el sistema inmune (32).

La microbiota intestinal es específica de cada individuo, y depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer, el intestino está casi estéril (se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico), sin embargo, a lo largo de la vida su composición va modificándose debido a la influencia de factores del propio individuo y factores ambientales (33). En el intestino del adulto, coexisten 3 grupos principales de bacterias: *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*, de forma que establecen una relación de simbiosis con él. De esta manera, el intestino humano ofrece un ambiente óptimo para el desarrollo de la microbiota y ésta proporciona beneficios al ser humano, ya que participa en la fermentación de los hidratos de carbono, en la biotransformación de ácidos biliares conjugados, en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta y algunas vitaminas (en particular las del complejo K, que participan en la regulación de la coagulación de la sangre), en la degradación de oxalatos de la dieta, impidiendo la

colonización de microorganismos y participando activamente en el desarrollo del sistema inmune (34).

La disbiosis se produce cuando la concentración de estas bacterias o su ecosistema cambian, alterándose así todas estas propiedades, y afectando al sistema inmune.

#### 4.3.2 Composición general de la microbiota intestinal

Los avances en las técnicas moleculares han demostrado que la microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) en humanos adultos está compuesta por un gran número de bacterias, unos 10 billones de microorganismos, intervienen en procesos fisiológicos y metabólicos importantes.

El genoma combinado de la microbiota intestinal contiene 150 veces más genes que el propio del huésped.

En ella podemos encontrar más de 1000 especies bacterianas diferentes así como hongos y virus comensales. Dado que las condiciones fisiológicas varían en los diferentes segmentos del TGI la microbiota de cada uno de ellos es individual, encontrando con mayor frecuencia bacterias Gram positivas (10).

Más del 90% de la microbiota intestinal está compuesta por especies pertenecientes a los cuatro principales filos bacterianos: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) y *Actinobacteria* (3%) (35). Las especies Gram(+) agrupan las Actinobacterias y los Firmicutes, mientras que las especies Gram(-) concentran los *Bacteroidetes* y las *Proteobacterias*:

- *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son los filo prevalentes: *Firmicutes*, se encuentra representado por los géneros *Ruminiococcus*, *Clostridium* y *Lactobacillus* (muchas de estas cepas se usan como probióticos), mientras que *Bacteroidetes* está representado principalmente por *Bacteroides*, *Prevotella* y *Xylanibacter*.

- Dentro del filo *Actinobacteria* cabe destacar la presencia del género *Bifidobacterium* (muy usado como probiótico), mientras que en el filo *Proteobacteria* destaca los géneros *Escherichia* y *Enterobacterium*

Aunque en un adulto sano las poblaciones bacterianas que componen la microbiota son estables, existen numerosos factores externos e internos que pueden alterarla. Entre los factores externos destaca la carga microbiana del medio ambiente y los hábitos de alimentación del hospedador (cabe destacar el papel importante de los probióticos y prebióticos a este respecto); y entre los factores internos destaca el pH

intestinal, la temperatura, las interacciones propias de la microbiota y factores fisiológicos como el peristaltismo (36).

#### 4.3.3 Disbiosis en la Colitis ulcerosa

Los estudios realizados en la microbiota intestinal han demostrado cambios cuantitativos, así como cualitativos en su composición, hecho que sugiere la existencia de un desequilibrio entre las bacterias protectoras y las nocivas, es decir una disbiosis.

Se ha podido establecer una reducción de la diversidad bacteriana en muestras de tejidos de pacientes afectados por CU con actividad. Esta reducción está originada por una pérdida de especies bacterianas anaerobias como *Bacteroides*, *Eubacterias* o *Lactobillus* (37) y de bacterias comensales, fundamentalmente de los filo *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

Además, también se han descrito modificaciones específicas de la composición microbiana intestinal a nivel de especies poco abundantes, especialmente un aumento de especies bacterianas agresivas.

- Un estudio de la capa de moco asociada a las criptas obtenidas de biopsias procedentes del colon de pacientes con CU, ha demostrado un aumento en la cantidad de subespecies de *Desulfovibrio* mediante PCR. Se trata de bacterias anaerobias Gram negativas reductoras de sulfato, que se encuentran implicadas en la patogénesis de la CU por su capacidad para generar sulfuro (38), el cual modula la apoptosis y proliferación de las células epiteliales del colon, convirtiéndose incluso en un agente potencial de desarrollo de tumores.
- Además, en pacientes con CU se ha demostrado la presencia de especies bacterianas capaces de invadir el epitelio intestinal como el *Fusobacterium varium*, el cual es citotóxico para las células epiteliales colónicas, ya que se adhiere a las mismas invadiendo su citoplasma y generando en las células la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-8, TNF $\alpha$  e IL-6 (39).
- En cuanto a *Escherichia coli*, hay estudios que determinan que se encuentra aumentada en muestras fecales, y asociada a la mucosa en pacientes con CU, aunque en menor proporción que en pacientes con EC (40).
- Algunas bacterias se encuentran infrarrepresentadas, como el *Faecalibacterium prausnitzii*, que se trata de una bacteria con propiedades antiinflamatorias

claramente disminuida en pacientes con CU tanto en actividad como en remisión (41).

- Por otro lado, en pacientes con CU activa, se encuentra un descenso de *Akkermansia muciniphila*, bacteria que se encuentra adherida al moco, degradadora de mucina y con propiedades antiinflamatorias (41).
- Otro estudio en 127 pacientes con CU y 87 controles confirma no solo la reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* sino también de *Roseburia hominis* ambas productoras de butirato (pertenecientes al filo *Firmicutes*) (42).

#### 4.3.4 Disbiosis en la Enfermedad de Crohn

Se ha observado que la diversidad de la microbiota asociada a la mucosa en muestras de pacientes con EC activa que requerían cirugía estaba muy reducida (50%), en comparación con la de las muestras de mucosa de individuos sin inflamación. Esta reducción en la diversidad se debía a la pérdida de bacterias anaeróbicas habituales como especies de *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*.

En un estudio que analizó la microbiota fecal en pacientes con EC mediante microarrays, se encontró una disminución importante de diversas bacterias del filo *Firmicutes* (*R.bromii*, *Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis*, etc) y un aumento de *Enterococcus sp*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* y *Listeria sp* (43).

El perfil de microbiota que define la EC consiste en el aumento en el número de *Enterobacterias*, *Pasteurellaceas*, *Veillonellaceas* y *Fusobacterias* y una disminución de *Erisipelotrichales*, *Bacteroidales* y *Clostridiales*.

Al igual que ocurre en la CU, en la EC, también se ha detectado alteraciones específicas de determinadas bacterias que están aumentadas o disminuidas en número.

- *Faecalibacterium prausnitzii* (bacteria con propiedades antiinflamatorias) se encontró disminuida en muestras de heces de pacientes con enfermedad de Crohn activa (44), sobre todo en pacientes con afectación ileal.
- También se ha observado un mayor número de Enterobacterias, en particular especies como *E. coli* con propiedades invasivas, que se han denominado *E.coli* adherente-invasiva y que se han relacionado específicamente con el fenotipo ileal de la enfermedad de Crohn (45). Estas cepas son capaces de adherirse a las

células epiteliales, sobrevivir y replicarse dentro de los macrófagos, inducir una respuesta inflamatoria con secreción de citoquinas (TNF $\alpha$ ) y originar la formación de granulomas.

#### **4.4 Intervenciones nutricionales como tratamiento de las EII**

##### **4.4.1 Parámetros utilizados en estudios clínicos.**

Con el fin de evaluar el impacto de las intervenciones nutricionales sobre las EII, ya sea para conocer el efecto de la suplementación con probióticos, con prebióticos o cualquier otro factor dietético, los estudios clínicos utilizan diferentes métodos, entre ellos los más utilizados son:

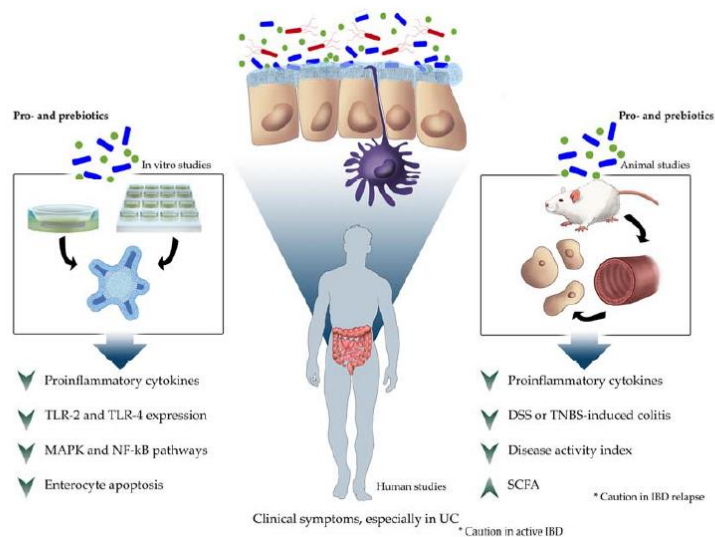
- La medición del nivel de algunos biomarcadores como los siguientes: proteína C-reactiva, calprotectina en heces, interleucina-10, entre otros. Lo más habitual es la realización de biopsias sobre la propia mucosa intestinal mediante técnicas endoscópicas.
- El cálculo de índices establecidos como el CDAI (Crohn Disease Activity Index) o HBI (Harvey-Bradshaw Index). A través de ellos se obtiene una puntuación que indica el nivel de actividad de la enfermedad, teniendo en cuenta factores como frecuencia de deposiciones, consistencia de heces, observación de sangre en heces, etc...
- Las impresiones de los propios pacientes respecto a los cambios en la sintomatología de su enfermedad, como dolor abdominal y calidad de vida entre otro.

##### **4.4.2 Probióticos. Experiencia en el tratamiento de la EII.**

Los probióticos son alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos, cuyo objetivo es modificar y sustituir a las bacterias nativas que componen la microbiota intestinal. Si se consumen en cantidad suficiente pueden llegar a colonizar la mucosa del intestino.

Muchas de las cepas probióticas poseen propiedades antiinflamatorias gracias a su acción sobre diferentes células del sistema inmunitario, reduciendo la secreción de citoquinas proinflamatorias y favoreciendo la formación de citoquinas antiinflamatorias.

La formulación de un probiótico puede contener una o varias cepas de bacterias.



**Figura 1. Resumen de los efectos anti-inflamatorios de los probióticos en modelos celulares y animales de enfermedades intestinales crónicas. IBD, Inflammatory Bowel Disease. DSS, dextran sulfate sodium. MAPK, mitogen-activated protein kinase, NF-κB, nuclear factor kappa-B. SCFA, short-chain fatty acids. TNBS, 2,4,6 trinitrobenzenesulfonic acid. TLR, toll-like receptor. UC, ulcerative colitis. Figura extraída de Plaza-Díaz, 2017 (46).**

La siguiente tabla resume los resultados de algunos de los ensayos clínicos realizados con suplementos probióticos hasta la fecha para el tratamiento de las EII.

**Estudios en humanos**

Referencia	Sujetos	Duración	Condición (nº)	Cepa de probiótico	Dosis	Control	Resultados
Tamaki et al, 2016 (47)	56	8 semanas	CU moderada	BB 536	2-3 x 10 <sup>11</sup> CFU/día	Índices UCDAI, REI, Mayo	La administración de probióticos mejoró la sintomatología clínica en pacientes con CU media-moderada
Yoshimatsu et al, 2015 (48)	60	12 meses	CU en remisión	<i>S.faecalis</i> , <i>C.bulyricum</i> y <i>B.mesentericus</i>	9 tabletas/día de 22 mg	Síntomas clínicos, análisis heces	Los probióticos podrían ser efectivos para mantener la remisión clínica en pacientes de CU
Krag et al, 2013 (49)	74	8 semanas	CU moderada	<i>L.plantarum</i> 299v	500 ml/día de profermina (>10 <sup>8</sup> CFU/ml)	Índice SCCAI	La suplementación con probióticos fue segura, bien tolerada, palatable y redujo el índice de la enfermedad en pacientes de CU media-moderada.
Petersen et al, 2014 (50)	100	7 semanas	CU	<i>E.coli Nissle</i> 1917	2.5-25 x 10 <sup>9</sup> CFU/día	Índice CAI	El probiótico E.Coli Nissle como tratamiento añadido no supuso beneficio alguno sobre las terapias convencionales para tratar la CU activa.



Fedorak et al, 2015 (51)	119	90 días	EC (tras resección del colon)	VSL#3	9x10 <sup>11</sup> CFU, 2/día	Análisis de citoquinas	No hubo diferencias de recurrencia endoscópica, pero los niveles de citoquinas inflamatorias de la mucosa intestinal tales como IL-8 e IL-1β fueron inferiores en los pacientes que recibieron el probiótico.
Hevia et al, 2014 (52)	102	90 días	Sanos (50), EC (37), CU (15)	<i>L.casei rhamnosus GG</i>		Análisis de anticuerpos IgG e IgA	En el grupo de EI, se desarrollaron mayores niveles de anticuerpos IgA ante las células-pared hidrolasas del probiótico <i>L.casei rhamnosus GG</i> .
Ahmed et al, 2013 (53)	16	1 mes	EC (8), CU (8)	<i>L.acidophilus LA-5</i> , <i>L.delbrueckii bulgaricus LB-27</i> , <i>B.animalis lactis BB-12</i> , <i>S.thermophilus STY-31</i> + oligofruktosa	4x10 <sup>9</sup> CFU, 3/día	Análisis de heces	No se encontraron diferencias en la microbiota intestinal entre los pacientes de EC o CU, y el espectro de bacterias no resultó alterado por la administración de los probióticos (simbiótico).
Persborn et al, 2013 (54)	29	8 semanas	Pouchitis (16), Sanos (13)	<i>Ecologic 825</i>	7.5x10 <sup>9</sup> CFU, 2/día	Análisis de composición de microbiota	Los probióticos restauraron la mucosa intestinal a <i>E.coli</i> en pacientes con pouchitis.
Groeger et al, 2013 (55)	96	6-8 semanas	CU (22), fatiga crónica (48), psoriasis (26)	<i>B.infantis 35624</i>	1x10 <sup>10</sup> CFU/día	Análisis de citoquinas	Los probióticos redujeron los biomarcadores proinflamatorios sistémicos tanto en la condición gastrointestinal (CU) como en las no gastrointestinales.
Bourreille et al, 2013 (56)	165	52 semanas	EC	<i>S.boulardii</i>	1 g/día	Índice CDAI y análisis de citoquinas	Los probióticos fueron bien tolerados, pero no se observó ningún efecto.
Ng et al, 2010 (57)		8 semanas	CU	VLS#3	10 <sup>10</sup> CFU, 2/día	Análisis de citoquinas	Se observó mejora clínica en los pacientes tratados con el probiótico VSL#3.
Wildt et al, 2011 (58)	32	52 semanas	CU	<i>L.acidophilus La-5</i> Y <i>B.animalis Bb-12</i>	2.5x10 <sup>12</sup> CFU, 3/día	Análisis de heces	Los probióticos no resultaron efectivos de forma significativa.
Oliva et al, 2012 (59)	40	8 semanas	CU infantil	<i>L.reuteri ATCC 55730</i>	10 <sup>10</sup> CFU/día	Índice Mayo. Análisis de citoquinas	Se observó reducción en la inflamación de la mucosa intestinal.
Ishikawa et al, 2011 (60)	41	1 año	CU	<i>Bifidobacterium breve yakult</i> + galacto-oligosacáridos	10 <sup>9</sup> CFU, 3/día	Análisis de MPO. Análisis de heces.	Se observó mejora en la condición clínica de los pacientes que tomaron los probióticos + prebióticos.

Tursi et al, 2010 (61)	144	8 semanas	CU media-moderada	VLS#3	3.6x10 <sup>12</sup> CFU/día	Índice UCDAI	Efectivo en reducir la actividad de la enfermedad. Se redujo el sangrado rectal
Matthes et al, 2010 (62)	90	8 semanas	CU activa	<i>E.coli Nissle 1917</i>	1-4x10 <sup>9</sup> CFU/día	Índice DAI	Efectos significativos sobre el recto EcN
Steed et al, 2010 (63)	35	6 meses	EC activa	<i>B.longum + synergy 1</i>	2x10 <sup>11</sup> CFU, 2/día	Índice CDAI. Análisis de citoquinas	Efectivos al reducir la actividad de la enfermedad y mejora de algunos marcadores genéticos de la mucosa en los pacientes que tomaron los simbióticos.
Matsuoka et al, 2018 (64)	195	48 semanas	CU latente	<i>Bifidobacterium breve yakult + L.acidophilus</i>	10 <sup>10</sup> CFU/día	Tasa de relapso índice SDAI	No se encontraron diferencias en la tasa de relapso entre los pacientes que tomaron el probiótico y los que tomaron placebo.
Shadnous et al, 2015 (65)	305	8 semanas	198(CU), 22 (EC) y sanos (95)	<i>L.acidophilus La-5 y bifidobacterium BB-12</i>	2.5x10 <sup>8</sup> CFU/día	Análisis de heces	Se observó colonización de la microbiota intestinal en los pacientes que tomaron el probiótico.
Guslandi et al, 2000 (66)	32	6 meses	EC	<i>S.boulardii</i>	1g/día	Índice CDAI	Menor tasa de recaída de la enfermedad en los pacientes que combinaron la medicación con el probiótico.

Abreviaturas: EC enfermedad de Crohn; CU colitis ulcerosa; BB536 *Bifidobacterium longum 536*; UCDAI ulcerative colitis disease activity index; REI Rachmilewitz endoscopic index; SCCAI simple clinical colitis activity index; EcN *Escherichia coli Nissle 1917*; CAI colitis activity index; VSL#3 compuesto probiótico de 8 cepas: *Lactobacillus (paracasei, plantarum, acidophilus, delbrueckii bulgaricus)*, *bifidobacterium (longum, breve, infantis)* y *streptococcus (salivarius thermophilus)*; CFU colony forming unit; Ecologic 825 compuesto probiótico de 9 cepas: *bifidobacterium (bifidum W23, lactis W51, lactis W52)*, *Lactobacillus (acidophilus W22, casei W56, paracasei W20, plantarum W62, salivarius W24)*, *Lactococcus (lactis W19)*; MPO mieloperoxidasa; SDAI Sutherland disease activity index; Sinergy1 producto comercial prebiótico.

Tabla 1. Estudios realizados en humanos desde 2010 sobre los efectos del uso de los probióticos en la EII.

No hay evidencia de la eficacia de los probióticos en el tratamiento de EC. Los resultados de los ensayos clínicos realizados para el tratamiento con probióticos de EC activa, tanto para mantenimiento como para remisión, no han sido satisfactorios (67).

Algunos autores sostienen que los probióticos probados hasta la fecha no son efectivos como terapia de mantenimiento en la EC (68).

En uno de los pocos estudios con resultados positivos para el tratamiento de la EC con probióticos, se comprobó que empleando *S.boulardii* junto a mesalazina (medicación para afecciones del colon), la tasa de recaída de los pacientes fue mucho menor que en el grupo de control, que tomó únicamente la mesalazina (66).

En otros estudios con pacientes de EC y EC después de cirugía, la mezcla de *S.boulardii* con VSL#3 fue eficaz. La combinación de *S.boulardii*, *Lactobacillus* y VLS#3 también podría ser eficaz para tratar la EC (56), (51).

En contraste a la EC, hay más estudios en los que se han observado efectos beneficiosos en pacientes de CU. En pacientes con pouchitis, el tratamiento con antibióticos seguido de probióticos, como el VSL#3 o el *Lactobacillus GG*, también se considera efectivo.

Hay estudios que sugieren que algunas cepas de probiótico son efectivos para el tratamiento de la CU. Tursi et al (2010) utilizaron la cepa VSL#3, la cual contiene 450 billones de colonias en forma de 8 ácidos lácticos (*B.breve*, *B.longum*, *B.infantis*, *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.dellbrueckii*, *L.plantarum* y *S.salivarius thermophilus*). Este probiótico resultó efectivo para reducir la actividad de la CU en pacientes con CU media-moderada. Por otra parte, la tasa de sangrado rectal y la tasa de recaídas no alcanzaron datos estadísticos significativos en estos pacientes (61).

En otro estudio anterior se obtuvo un 77% de respuesta positiva al tratamiento de la CU activa con el VSL#3 (69).

Para el tratamiento de CU activa así como en terapia de mantenimiento, hay evidencia clínica suficiente de los efectos beneficiosos de los probióticos VSL#3 y *Escherichia coli Nissle 1917*. Estos mismos probióticos también han resultado efectivos para la remisión de la CU infantil, y para prevenir la recaída (70).

En niños con CU, el empleo de *Lactobacillus* con VSL#3 tuvo un efecto significativo en la remisión de la enfermedad (59).

Otros probióticos diferentes a VSL#3 y *E.coli Nissle 1917* no han demostrado una efectividad tan clara en la remisión de la CU (48), (60).

#### **4.4.3 Prebióticos. Experiencia en el tratamiento de las EII.**

Los prebióticos son los componentes no digeribles de los alimentos cuya función es estimular el crecimiento de las bacterias nativas del intestino, hacerlas más activas o alterar la composición de la microbiota intestinal, sin sustituirlas (71). Favorecen el mantenimiento de la población de células epiteliales del intestino, la reparación de las mismas, y la supresión del factor de adhesión

, nuclear epitelial NFκB mediante la generación de una mayor cantidad de ácidos grasos de cadena corta (especialmente butirato) a través de la microbiota luminal, la cual incluye *bifidobacterium* y *eubacterium*, previniendo por tanto las lesiones en el colon. La fibra también modula el contenido en agua de las heces gracias a su gran capacidad de absorción (72).

Los prebióticos son normalmente estructuras específicas de carbohidratos que se podrían categorizar como un tipo de fibra alimentaria, y se componen por tanto de uno o más azúcares (por ejemplo glucosa, fructosa, galactosa o arabinosa), o de azúcares ácidos (por ejemplo ácido galacturónico o ácido glucorínico) (73).

Tras la realización de estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, que sostuvieron que los prebióticos reducían la inflamación en la EII, se han realizado algunos estudios en pacientes de EII, aunque con una variedad de prebióticos limitada (73).

Los compuestos prebióticos pueden administrarse bien como suplemento nutricional o bien a través de dietas ricas en fibra, ya que la fibra es el prebiótico natural por excelencia.

Algunos tipos de prebióticos son:

- *Psyllium* husk: es la parte externa de la semilla de *Plantago ovata*, y es rico en fibra soluble.
- Inulina enriquecida con oligofructosa (FOS): pertenece a la familia de los glúcidos complejos (polisacáridos).
- Germinated barley foodstuff (GBF): es una fibra alimentaria basada en la cebada.

Todos estos prebióticos se pueden administrar bien individualmente o bien acompañados de un probiótico, en cuyo caso al conjunto prebiótico + probiótico se le denomina simbióticos.

Para identificar la capacidad prebiótica del complemento alimenticio se puede medir la composición de la microbiota y la producción de metabolitos como el butirato.

La siguiente tabla resume los resultados de algunos de los ensayos clínicos realizados con suplementos prebióticos y simbióticos hasta la fecha para el tratamiento de las EII.

## Estudios en humanos

Referencia	Sujetos	Duración	Condición	Prebiótico/ + Probiótico	Dosis	Control	Resultados
Lindsay et al, 2006 (74)	10	3 semanas	EC activa	FOS	15g/día	Índice Harvey Bradshaw. Análisis de heces. Análisis de citoquinas	Se observó mejora en algunos biomarcadores inflamatorios en los pacientes que tomaron el prebiótico.
Benjamin et al, 2011 (75)	103	4 semanas	EC activa	FOS	15g/día	Índice CDAI. Análisis de heces. Análisis de citoquinas.	No se observó remisión en la actividad de la enfermedad. Aumento de bifidobacteria en heces. Mayor respuesta dendrítica en la mucosa intestinal.
De Preter et al, 2013 (76)	67	4 semanas	EC inactiva o moderada	OF-IN	10g, 2/día	Análisis de heces.	Los pacientes que tomaron el prebiótico incrementaron el nivel del metabolito butirato en heces, relacionado con menor actividad de la enfermedad.
Casellas et al, 2007 (77)	19	2 semanas	CU media-moderada	OF-IN	12g/día	Índice de Rachmilewitz. Análisis de heces (calprotectina).	Se observó reducción en la inflamación intestinal en los pacientes que tomaron el prebiótico.
Kanauchi et al, 2003 (78)	21	24 semanas	CU media-moderada	GBF	20-30 g/día	Índice CAIS	Se observó remisión en la enfermedad en los pacientes que tomaron el prebiótico.
Fujimori et al, 2009 (79)	120	4 semanas	CU en remisión	<i>B.longum</i> + / o Psyllium	8g/día	Puntuación IBDQ. Análisis de sangre.	Mayor mejora en la funcionalidad intestinal en los pacientes que tomaron prebiótico + probiótico
Bamba et al, 2002 (72)		4 semanas	CU media-moderada	GBF	20-30g/día	Análisis de heces	Los pacientes que tomaron el prebiótico tuvieron mejora clínica, asociado a un incremento de butirato en heces.
Welters et al, 2002 (80)	20	3 semanas	Pouchitis	Inulina	24g/día	Análisis de heces	Se observó incremento en la concentración de butirato en heces, y reducción de la inflamación intestinal y bolsa ileal
Pallav et al, 2014 (81)	24	8 semanas	Sanos	PSP de <i>T.versicolor</i>	1.2g, 3/día	Análisis de heces	Se observó estabilidad en la composición de la microbiota intestinal en los pacientes que tomaron el prebiótico, frente a los que tomaron antibiótico.
Furrie et al, 2005 (82)	18	4 semanas	CU Activa	<i>B.longum</i> + OF-IN	6g, 2/día	Puntuación Sigmoidoscopia. Análisis de citoquinas.	Mejora clínica completa en los pacientes que tomaron los simbióticos.
Seidner et al, 2005 (83)	121	6 meses	CU Activa	UCNS	8oz/día	Índice DAI	No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que tomaron el placebo o el prebiótico.
Morse et al, 2010 (84)	24	9 semanas	CU media-moderada	OF-IN	7.5-15g/día	Índice UCDAI. Análisis de heces	A mayor dosis del prebiótico mayor concentración de <i>bifidobacterium</i> y mayor remisión de la enfermedad

Guslandi et al, 2011 (85)	20	4 semanas	CU media-moderada	Probiótico + Inulina	5g/día	Índice Rachmilewitz	Hubo respuesta clínica positiva al tratamiento simbiótico.
Haskey et al, 2009 (86)	9	10 meses	CU infantil	<i>B. longum</i> + Inulina	15g/día	SIBDQ	Los pacientes que tomaron el simbiótico mejoraron su calidad de vida.
Faghfoori et al, 2011 (87)	41	2 meses	CU en remisión	GBF	30g/día	Análisis de citoquinas	Los pacientes que tomaron el prebiótico redujeron el nivel de citoquinas relacionadas con la inflamación.
Faghfoori et al, 2014 (88)	46	2 meses	CU en remisión	GBF	30g/día	Análisis de CRP	El nivel de CRP disminuyó en los pacientes que tomaron el prebiótico, relacionado con una reducción de la inflamación
Hafer et al, 2007 (89)	31	4 meses	CU Activa (14) + EC activa (17)	Lactulosa	10g/día	CAI. IBDQ. Heces. Control de corticoesteroides . Análisis de citoquinas.	No se obtuvo mejoría clínica en los marcadores de actividad de CU o EC. Sin embargo los pacientes de EC mejoraron su calidad de vida.
Ishikawa et al, 2011 (60)	41	12 meses	CU Activa / remisión	<i>B. breve</i> + GOS	5.5g/día	Análisis de MPO. Análisis de heces.	Se observó mejoría en la condición clínica de los pacientes que tomaron los probióticos + prebióticos.
Joossens et al, 2012 (90)	17	4 semanas	Sanos	OF+IN	20g/día	Análisis de heces	Aumento en el recuento de <i>B. longum</i> y <i>B. adolescentis</i> en heces.
Joossens et al, 2011 (91)	67	4 semanas	EC media-moderada	OF-IN	10g, 2/día	Índice Harvey Bradshaw. Análisis de heces.	Aumento en el recuento de <i>B. longum</i> , relacionado con una disminución de la actividad de EC.

**Abreviaturas:** FOS fructo-oligosacáridos (carbohidrato prebiótico); CDAI Crohn's disease activity index; OF-IN oligofruktosa enriquecida con inulina; GBF germinated barley foodstuff (fibra alimentaria basada en la cebada); CASI: clinical activity index score; PSP polisacárido péptido; UCNS compuesto prebiótico que incluye FOS + polisacáridos; SIBDQ short inflammatory bowel disease questionnaire; CRP proteína C-Reactiva; GOS galactooligosacáridos

**Tabla 2.** Estudios realizados en humanos desde 2002 sobre los efectos del uso de los suplementos prebióticos en la EII.

Hasta la fecha hay poca evidencia clínica en relación al empleo de prebióticos para el tratamiento de EII. En algunos estudios realizados se manifiesta que determinados tipos de prebióticos, como la oligofruktosa enriquecida con inulina, podrían ser beneficiosos para el tratamiento de la CU, no tanto para la EC.

También se observan mejores resultados en la clínica y calidad de vida del paciente cuando los prebióticos se tomaron en conjunción con un probiótico.

En uno de los primeros estudios con prebióticos se observó que el *Psyllium* (*Plantago ovata*, *ispaghula husk*) mejoraba los síntomas gastrointestinales de pacientes con CU en remisión (92). Los pacientes tomaron el suplemento comercial Vi-Siblin® S en

formato de cápsulas con un contenido de 3.52g de *ispaghula* dos veces al día, a la vez que mantenían su medicación.

#### **4.4.4 Dieta antiinflamatoria**

##### **4.4.4.1 Generalidades**

El índice dietético inflamatorio (DII, por sus siglas en inglés) se desarrolló en 2009 para establecer un valor de potencial inflamatorio para cada alimento, permitiendo así obtener una puntuación para una dieta determinada que la pueda clasificar como pro o anti-inflamatoria. A mayor puntuación, mayor capacidad inflamatoria tendrá la dieta (93).

Algunos biomarcadores inflamatorios tales como la proteína C-reactiva, interleucina-1, 2 y 6, homocisteína, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , fibrinógenos o VCAM se han relacionado con el DII. El estudio de Shivappa (2015), demostró que las dietas altas en componentes pro-inflamatorios como el colesterol o las grasas saturadas, y bajas en alimentos anti-inflamatorios como las frutas y vegetales, aumentaron la inflamación en los pacientes al observar un aumento en los niveles de IL-6, homocisteína y leucocitos. Confirmando así que la dieta puede modular la inflamación (14), (94).

El estado en el que la microbiota intestinal mantiene su composición original (la cual es diferente entre individuos sanos) se le denomina eubiosis, mientras que cuando sufre alguna alteración en su composición pasa a un estado denominado disbiosis. La estructura de esta microbiota depende de varios factores, incluyendo el epitelio intestinal del huésped, la peristalsis, cambios en la dieta, edad, genética, temperatura, interacción entre diferentes especies de bacterias, respuesta del sistema inmunológico (células T y B), administración de antibióticos, radioterapia, quimioterapia, factores ambientales, estrés físico o psicológico. Al contrario que la dieta americana, la dieta mediterránea, o una alimentación predominantemente vegetariana, abundan en alimentos antiinflamatorios que a la vez ayudan a mantener una microbiota intestinal sana, previniendo la disbiosis, la cual es la precursora de la EII (95).

Últimamente los profesionales aconsejan seguir dietas antiinflamatorias influenciadas por la dieta mediterránea o la dieta Okinawa. Esta última es rica en pescado, cereales integrales, verduras, soja, algas *kombu*, calamares y pulpo. Aunque las propiedades antiinflamatorias de estos alimentos han sido evaluadas individualmente, una terapia dietética no debería basarse únicamente en alimentos o nutrientes aislados. Sino que debe estar fundamentada en una alimentación saludable y equilibrada, que aporte la energía y los macronutrientes esenciales necesarios (95).

Existen varias dietas que utilizan alimentos integrales, al alcance de pacientes que buscan tratar su EII, en complemento a los medicamentos tradicionales. Estas dietas son: la dieta específica de carbohidratos (SCD), dieta baja en FODMAP<sup>1</sup> (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), y la dieta antiinflamatoria. Actualmente, no hay ensayos aleatorios bien diseñados que evalúen la eficacia de estas dietas a pesar de que hay pacientes que presentan beneficios anecdóticos.

#### 4.4.4.2 Dieta rica en fibra

Entre los factores de riesgo de la EII se encuentra el sostener una dieta pobre en fibra alimentaria. Gran parte de las fibras alimentarias son prebióticos potenciales, tienen de cientos a miles de estructuras químicas únicas que pueden favorecer el crecimiento y multiplicación de los grupos bacterianos, y provocar efectos beneficiosos para la salud.

Estudios recientes indican que las dietas con bajo nivel en fibra pueden provocar alteraciones a largo plazo en la producción de los componentes en la microbiota intestinal relacionados con la modulación del sistema inmunológico e inflamatorio, incluyendo ácidos grasos de cadena corta como el butirato, el polisacárido A o los peptidoglicanos (97).

La siguiente tabla resume los resultados de algunos de los ensayos clínicos de seguimiento de una dieta específica rica en fibra realizados hasta la fecha para el tratamiento de las EII.

##### Estudios en humanos

Referencia	Sujetos	Duración	Condición	Fuente de fibra	Dosis	Control	Resultados
Brotherton et al, 2013 (98)	11	4 semanas	EC inactiva	Cereales. Salvado de trigo	Según adherencia a la dieta	Entrevistas	Menor diarrea, dolor y retortijones
Croagh et al, 2007 (96)	15	6 semanas	Pouchitis (13), IRA(2)	Dieta baja en FODMAP	Según adherencia a la dieta	Test de respiración para medir absorción de carbohidratos	Menor frecuencia de deposiciones en pacientes sin pouchitis.
Geary et al, 2009 (99)	72	3 meses	UC (20), EC (52) inactiva	Dieta baja en FODMAP	Según adherencia a la dieta	Entrevistas.	Menor diarrea y dolor abdominal. Mejora general de síntomas.

<sup>1</sup> Los FODMAP son carbohidratos de cadena corta, que los pacientes con EII tienen dificultades para absorber en su intestino. Debido a efectos osmóticos que incrementan la producción de heces, en última instancia pueden desencadenar en formación de bolsas ileales, anastomosis ileorectal o colectomías[96].



Brotherton et al, 2014 (100)	7	4 semanas	EC inactiva	Dieta rica carbohidratos no refinados. Salvado de trigo	Según adherencia a la dieta	Entrevistas. Análisis de sangre.	Mejora de la calidad de vida y función gastrointestinal. Sin diferencias significativas en los biomarcadores inflamatorios entre grupos.
Chiba et al, 2010 (101)	22	2 años	EC inactiva	Dieta semi vegetariana	Según adherencia a la dieta	Relapso / no relapso.	La dieta semivegetariana resultó muy efectiva en prevenir el relapso de la EC.
James et al, 2014 (102)	29	8 semanas	CU inactiva	Dieta potenciada en fibra (trigo y almidón)	Según adherencia a la dieta	Análisis de heces. Tiempo de tránsito intestinal.	La fermentación de fibra y almidón disminuyó en pacientes de CU, tránsito intestinal normal.
Suskind et al, 2016 (103)	417	7 meses	47% EC, 43% CU, 10% colitis indeterminada.	Dieta SCD	Según adherencia a la dieta	Encuestas	Casi la mitad de los encuestados manifestaron mejora y/o remisión de la enfermedad
Cohen et al, 2014 (104)	10	52 semanas	EC Activa infantil.	Dieta SCD	Según adherencia a la dieta	Índice PCDAI, Índice Harvey-Bradshaw, Puntuación Lewis. Cápsula endoscópica	Se observaron mejoras de síntomas y en la mucosa intestinal
Olendzki et al, 2014 (105)	11	4 semanas	EC (8), CU (3)	Dieta IBD-AID	Según adherencia a la dieta	Índice Harvey-Bradshaw. Índice MTLWSI	Todos los pacientes mejoraron la sintomatología de la enfermedad, y pudieron eliminar parte de su medicación previa.
Signall-Boneh et al, 2014 (106)	47	6 semanas	EC activa en adultos y pediátrica	PEN + CDED / CDED	Según adherencia a la dieta	Índice PCDAI, Índice Harvey-Bradshaw. Análisis de CRP y sedimentación de eritrocitos	Se logró una alta tasa de remisión de la enfermedad.
Prince et al, 2016 (107)	88	6 semanas	EC (39), CU (11), EII indefinida (11)	Dieta baja en FODMAP	Según adherencia a la dieta	Análisis de síntomas GSRS. Análisis de heces escala Bristol.	Los pacientes reportaron mejora sintomática, mejor consistencia de heces y reducción de deposiciones

**Abreviaturas:** EII enfermedad inflamatoria intestinal; EC enfermedad de Crohn; CU colitis ulcerosa; SCD specific carbohydrate diet (dieta de carbohidratos específicos); IBD-AID inflammatory bowel disease anti-inflammatory diet; FODMAP low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (carbohidratos de cadena corta); PCDAI pediatric Crohn's disease activity index; MH mucosal healing; HBI Harvey Bradshaw index; CRP proteína C-reactiva; IRA ileorectal anastomosis; MTLWSI modified Truelove and Witts severity index; PEN partial enteral nutrition; CDED Crohn's disease exclusion diet; GSRS gastrointestinal symptoms rating scale

Tabla 3. Estudios realizados en humanos desde 2006 sobre los efectos del uso de la fibra alimentaria en la EII.

En la mayoría de estudios que han utilizado suplementos de fibra alimentaria no se utilizó un único tipo de fibra, sino una mezcla de diferentes tipos. Si la EII está activa o inactiva también influyó en los resultados de los estudios.

Hay estudios que indican que la fibra por sí sola no ayudó a remitir la enfermedad, aunque como complemento de los medicamentos sí que fue eficaz para aliviar los síntomas. También se observaron diferencias de resultados si la fibra era suministrada en forma de alimentos integrales o en forma de suplementos alimenticios (108).

Por otra parte, otros estudios asociaron la ingesta de fibra con un menor riesgo de desarrollar la EC, pero no así respecto a la CU (13).

Varios autores sugieren que hay evidencia de eficacia en los estudios que corroboran que la nutrición enteral exclusiva, dietas exclusivas o dietas semivegetarianas minimizan la exposición de la mucosa intestinal a los componentes proinflamatorios y por tanto ayudan a remitir la EII. Por el contrario, en los estudios realizados con las dietas SCD o baja en FODMAP esta evidencia no es tan clara (109).

Además, se han realizado estudios piloto mediante transcriptómica, para estudiar el efecto de la dieta mediterránea en la inflamación de los pacientes con EC. Marlow et al (2013), diseñaron una dieta inspirada en la dieta mediterránea que aplicaron durante 6 semanas a 8 pacientes con EC, en el que examinaron los cambios en los biomarcadores inflamatorios y en la microbiota intestinal. Se redujeron los niveles de los biomarcadores de inflamación, observando los cambios genéticos en la microbiota. Aunque ningún gen sufrió cambios significativos, la combinación de los pequeños cambios en muchos de ellos puede responder al efecto beneficioso observado. La ventaja de esta técnica es la de poder observar con una mayor sensibilidad los cambios en la genética en comparación con métodos tradicionales para medir los niveles de los biomarcadores (110).

Es importante tener en cuenta el factor de adherencia a estas dietas tan específicas, ya que algunos de los productos que incluyen pueden ser caros y/o difíciles de localizar, factor que hace que la dieta pueda ser difícil de sostener con el tiempo (109).

La guía ESPEN es una guía sobre la nutrición clínica que realiza recomendaciones sobre qué aspectos de la nutrición son efectivos y cuales no para tratar la EII. Esta guía se elaboró en 2016 tras una revisión completa y multidisciplinar de la bibliografía existente hasta la fecha, además de apoyarse en la opinión de expertos. Tras analizar multitud de estudios y evaluar el nivel de consenso entre ellos se realizaron afirmaciones en forma de pregunta – recomendación. En relación a la fibra y la EII se hicieron estas recomendaciones de práctica clínica (111):

- Una dieta rica en frutas y vegetales, rica en ácidos grasos  $\omega$ -3, y baja en ácidos grasos  $\omega$ -6 se puede asociar con un menor riesgo de desarrollar la EC y la CU (recomendación 1).
- No existe una dieta específica para la EII que se pueda recomendar de forma generalizada para remitir la EII en pacientes con la enfermedad activa (recomendación 8).
- La ingesta de suplementos de ácidos grasos  $\omega$ -3 no se recomienda como apoyo para la remisión de la EII (recomendación 30).
- Dietas que no sean específicamente ricas en fibra no se deberían recomendar para la remisión de la EII (recomendación 31).

#### **4.4.5 Compuestos fenólicos**

##### **4.4.5.1 Generalidades**

Los compuestos fenólicos son aquellas sustancias que poseen alguna función fenol junto a estructuras aromáticas o alifáticas. Pueden ser polifenoles o monofenoles, tienen su origen en los vegetales y son unos de los metabolitos principales de las plantas. Se les atribuyen propiedades antioxidantes y protectoras ante las enfermedades cardiovasculares.

Algunos de los alimentos ricos en fenoles son las cebollas, el té, el vino tinto, el cacao o el aceite de oliva virgen. Y algunos de los compuestos fenólicos más famosos son el resveratrol del vino tinto o las isoflavonas de la soja.

La biodisponibilidad de algunos fenoles es muy baja, al ser metabolizados por la microbiota intestinal antes de ser absorbidos, pero dada la complejidad de los compuestos fenólicos la variabilidad de sus propiedades es muy alta, y apenas se ha comenzado a identificarlas (112).

Recientes estudios revelaron propiedades antiinflamatorias en los compuestos fenólicos, lo cual está haciendo aumentar cada vez más el interés en los mismos como nutrientes o alimentos a considerar en las dietas para el tratamiento de la EII (22).

##### **4.4.5.2 Ensayos clínicos con compuestos fenólicos para el tratamiento de las EII**

La relación de los compuestos fenólicos con la inflamación intestinal está siendo estudiada en modelos *in vitro* e *in vivo* con animales. Por ejemplo Patel et al (2010), analizaron los efectos de un extracto de etanol del *Ficus bengalensis* para tratar la EII

en ratas, llegando a la conclusión de que los flavonoides y otros compuestos fenólicos presentes en este extracto fueron el origen de una mayor protección ante la EII (113).

Otro estudio reciente de Pacheco et al (2018), utilizó productos derivados de la naranja para tratar la CU inducida en ratones. Se observó variaciones en los biomarcadores genéticos TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e iNOS hacia niveles de menor inflamación, atribuyendo estos logros a los compuestos fenólicos de estos productos (114).

Por su parte, Ribeiro Paiotti et al (2013) estudiaron el efecto del concentrado de zumo de uva (G8000) en ratas con CU inducida, con el fin de evaluar los mecanismos de acción de los compuestos fenólicos de este concentrado. Se observaron igualmente mejoras en los niveles de TNF- $\alpha$  y óxido nítrico sintasa inducible (relacionada con el sistema inmunológico) respecto a los grupos de control (115).

Sin embargo, el compuesto fenólico más estudiado es el resveratrol, un polifenol natural que se encuentra en las uvas, el vino tinto, el jugo de uva y varias especies de bayas, que podría prevenir y mejorar la inflamación intestinal (23).

Ya se han realizado varios estudios clínicos para buscar la relación entre este compuesto y la respuesta inflamatoria celular. Por ejemplo, en el estudio *in vitro* de Nunes et al (2013), con modelos celulares de inflamación intestinal utilizando células epiteliales del colon HT-29 estimuladas con citoquinas, se observaron efectos protectores al reducir los niveles de algunos biomarcadores inflamatorios (116).

Varios autores han realizado ensayos *in vivo* en roedores con resveratrol, demostrando que este polifenol puede ayudar a disminuir los marcadores inflamatorios de la mucosa intestinal (23).

En humanos se han realizado muy pocos estudios con compuestos fenólicos para tratar la EII hasta la fecha.

La siguiente tabla resume los resultados de algunos de los ensayos clínicos de con suplementos de compuestos fenólicos realizados hasta la fecha en humanos para el tratamiento de las EII.

#### Estudios en humanos

Referencia	Sujetos	Duración	Condición	Compuesto fenólico	Dosis	Control	Resultados
Samsamikor et al, 2015 (117)	50	6 semanas	CU Activa	Resveratrol	0.5g/día	Análisis de citoquinas. Cuestionario calidad de vida	Se redujo el nivel de algunos marcadores inflamatorios. Los pacientes mejoraron su calidad de vida. Sin cambios significativos en el nivel de actividad de la enfermedad.

Samsamikor et al, 2016 (118)	56	6 semanas	CU media-moderada	Resveratrol	0.5g/día	Análisis de citoquinas. Índice SCCAI	Los biomarcadores se modificaron hacia un nivel más antioxidante. Los pacientes mejoraron su calidad de vida. Sin cambios significativos en el nivel de actividad de la enfermedad.
------------------------------	----	-----------	-------------------	-------------	----------	--------------------------------------	---

**Abreviaturas: SCCAI simple clinical colitis activity index**

**Tabla 4. Estudios realizados en humanos sobre los efectos del uso de los compuestos fenólicos en la EII.**

Respecto a los pocos ensayos clínicos realizados en humanos para medir los efectos del resveratrol como tratamiento de las EII, Samsamikor et al (2015, 2016), llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó los efectos de la suplementación con resveratrol en biomarcadores inflamatorios y la calidad de vida de los pacientes con CU. En este estudio, se administró una dosis de 0,5 g/día de resveratrol a los pacientes durante 6 semanas. Los autores observaron que los niveles plasmáticos de proteína C-reactiva de alta sensibilidad en el grupo tratado con resveratrol se redujeron. Además, los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B p65 disminuyeron en respuesta al resveratrol.

La calidad de vida de estos pacientes mejoró y la puntuación del índice de actividad clínica de la colitis disminuyó en comparación con el grupo de placebo (117), (118).

## 5. Discusión

El desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal está supeditado a factores genéticos y a factores ambientales, entre los cuales la alimentación juega un papel importante. Diversos estudios constatan que existe una relación muy significativa entre el tipo de alimentación y la inflamación intestinal (119).

Por el momento no existe gran consenso sobre qué tipo de dieta o qué suplementos nutricionales podrían ser beneficiosos para el tratamiento de las EII, por este motivo las guías de nutrición clínica apenas han comenzado a realizar recomendaciones sobre dietas específicas, o el uso de probióticos, prebióticos u otros suplementos en pacientes con EII. Éste es el motivo principal de la realización de esta revisión (111).

Los estudios incluidos en esta revisión presentan una heterogeneidad significativa en aspectos como la duración del estudio, tamaño poblacional, edad de los pacientes, localización geográfica o el tipo de intervención. Esta heterogeneidad en la mayoría de ocasiones dificulta alcanzar conclusiones con la solidez que se requiere para la elaboración de guías sobre recomendaciones nutricionales.

Con esta revisión se pretende conocer si realmente estas intervenciones nutricionales son eficaces o tienen potencial para serlo como terapia para las EII, y de esta manera poder establecer recomendaciones nutricionales para estos pacientes.

La principal barrera que nos impide comparar los resultados de unos estudios con otros es la metodología empleada y las variables analizadas. Algunos estudios basan sus conclusiones en las variaciones de los valores de los biomarcadores proinflamatorios (por ejemplo proteína C-reactiva, citoquinas IL-6, IL-10 ó TNF- $\alpha$ ) en las células de la mucosa intestinal, en medida directa mediante la realización de biopsias; otros calculan el índice de actividad de la enfermedad en base a observaciones indirectas y análisis físico-químicos de las deposiciones (cantidad y tipo de microorganismos contenidos, consistencia, o presencia de sangre); mientras que los más subjetivos, basan sus conclusiones en cuestionarios a los pacientes sobre su calidad de vida antes y después del tratamiento.

No obstante, podemos observar tendencias que nos indican que algunos de los tratamientos pueden tener cierto grado de efectividad en reducir la inflamación y la sintomatología de la enfermedad de los pacientes.

En esta revisión se han analizado 19 estudios aleatorizados de ensayos clínicos que utilizaron suplementos probióticos en pacientes de CU, EC u otras EII. Para el tratamiento de la CU, los probióticos que han demostrado más efectividad son el *E.coli Nissle 1917* y el VSL#3 (que está compuesto por 8 cepas diferentes de bacterias).

Sobre el *E.coli Nissle 1917* en los ensayos de Pertersen et al (2014) (50) y Matthes et al (2010) (62), 50 y 70 pacientes con CU respectivamente que tomaron este probiótico redujeron su índice de actividad de la enfermedad desde las primeras semanas. Respecto al VSL#3 en los ensayos de Ng et al (2010) (57) y Tursi et al (2010) (61), 14 y 71 pacientes de CU respectivamente, redujeron el índice de actividad de la enfermedad y el nivel de citoquinas inflamatorias.

Otras cepas como *S.faecalis*, *C.bulyricum*, *B.mesenterum*, *L.plantarum*, *L.casei rhamnosus*, *B.infantis*, *L.reuteri*, o el compuesto BB536 (47), aunque ofrecen resultados prometedores, aún requieren la realización de más ensayos clínicos que corroboren su eficacia para el tratamiento de la CU. Por último, estudios realizados con las cepas *L.acidophilus*, *L.delbrueckii*, *B.animalis*, o *S.termophilus* no han sido eficaces para tratar esta enfermedad (53).

Por otro lado, para la EC no hay evidencia suficiente de que los probióticos constituyan un tratamiento efectivo, al menos por sí solos. Sin embargo, los datos son más prometedores si son combinados con prebióticos o con la medicación específica para

el tratamiento de la enfermedad, ya que hay estudios con resultados positivos en estas condiciones. Las cepas en las que hay más esperanzas depositadas para el tratamiento de la EC son *S.Boulardii* y el compuesto VSL#3 (85), (51).

En cuanto a las dosis administradas, éstas normalmente se cuantifican en CFU/día (unidades formadoras de colonias), siendo el orden de magnitud comprendido entre  $10^8$  y  $10^{11}$  CFU/día, en función de la cepa de probiótico, lo cual equivale a unos pocos miligramos (mg) o unos pocos mililitros (ml). Aunque su presentación normalmente será en formato de suplementos alimenticios habituales: pastillas, sobres o cápsulas, que incluyen otros componentes aglutinadores para darles consistencia. La administración normalmente se ha realizado vía oral, aunque algunos autores han preferido investigar vía rectal (62).

Respecto a los prebióticos, se han analizado 20 estudios que utilizaron estos suplementos en la misma población diana (pacientes de EII). Los resultados de estos estudios indican que podrían ser efectivos para el tratamiento de la CU, y en menor medida para la EC. Los análisis de citoquinas muestran reducción en los niveles de inflamación, y los análisis de heces muestran una mejora en la composición de la microbiota intestinal, por ejemplo aumentando el recuento de *B.longum* o *B.adolescentis* (91), (90).

Los prebióticos más estudiados y que han obtenido un mejor resultado en mejorar la calidad de vida de los pacientes con EII son los basados en la inulina, bien solos, acompañados de oligofruktosa (OF-IN), o de un probiótico, a unas dosis de entre 5 y 25 g/día.

De Preter et al (2013) (76) y Joossens et al (2011) (90) emplearon la OF-IN en 34 pacientes con EC; mientras que Casellas et al (2007) (77) y Morse et al (2010) (84) emplearon este suplemento prebiótico en 10 y 18 pacientes con CU respectivamente. En todos estos casos mejoraron la sintomatología de la enfermedad.

Otros prebióticos prometedores son el GBF para el tratamiento de la CU (88), o el FOS para el tratamiento de la EC (74).

Por otra parte, se han revisado 11 estudios donde pacientes con EII han seguido dietas específicas antiinflamatorias. Estos estudios basan sus resultados principalmente en encuestas sobre la percepción de la calidad de vida por parte de los pacientes y la remisión de su sintomatología clínica.

Un problema significativo es que el grado de adherencia a la dieta puede ser muy variable, ya que no se limita a un único alimento o suplemento nutricional. De esta

forma resulta muy difícil medir qué cantidad de alimentos han ingerido, y en qué condiciones, a lo largo del estudio.

No obstante, basándonos en las entrevistas y los índices de actividad de la enfermedad, los pacientes que siguieron dietas ricas en fibra como la semi-vegetariana o la mediterránea comunicaron remisión o mejoría de síntomas. Con otras dietas como la baja en FODMAP o la SCD la evidencia no es tan clara (109).

El principal potencial de estas dietas específicas es la prevención del desarrollo de las EII, tanto CU como EC. Su alto contenido en ácidos grasos  $\omega$ -3 y fibra, que tiene capacidad antiinflamatoria, y su bajo contenido en ácidos grasos  $\omega$ -6, que son proinflamatorios, previenen la inflamación del intestino y favorecen el mantenimiento de una microbiota intestinal sana (111).

Respecto a intervenciones nutricionales más novedosas, tenemos los compuestos fenólicos. Se lleva muy poco tiempo experimentando con ellos como agentes capaces de remitir la inflamación intestinal. Actualmente existen diversos compuestos fenólicos en fase experimental, con los que se están realizando ensayos *in vitro* en laboratorios, o *in vivo* en modelos animales. Se han revisado 2 estudios piloto donde la intervención nutricional se ha realizado con resveratrol, para evaluar el potencial antiinflamatorio de este compuesto fenólico en pacientes de CU.

El resveratrol es uno de los pocos polifenoles con el que se han realizado ensayos clínicos en humanos hasta la fecha con el objetivo de tratar las EII. En estos ensayos se ha conseguido reducir el nivel de los marcadores inflamatorios y mejorar la calidad de vida de un total de 53 pacientes de CU, mediante una dosis de 0,5 g / día de resveratrol. La ausencia de suficientes estudios nos impide conocer qué dosis de este compuesto serían las óptimas (117), (118).

De todo lo anterior se desprende que son muchos y muy variados los equipos que llevan años trabajando en la investigación, desarrollo y experimentación con dietas y suplementos nutricionales que ayuden a paliar o remitir la sintomatología clínica de las EII como la EC y la CU de una manera más natural, y por tanto con menos efectos secundarios que los tratamientos actuales. La mayoría de estos tratamientos son inmunosupresores y conllevan una serie de complicaciones a considerar en todos los casos, con riesgo de padecer infecciones y desarrollo de determinados tumores.

Por otra parte, facilitar el acceso a otras técnicas como la transcriptómica permitirá tener un mayor control sobre la composición de la microbiota intestinal y las variaciones en la expresión genética, sobre todo en aquellos genes relacionados con



la respuesta inflamatoria, de manera que se pueda conocer de manera más objetiva el resultado de las intervenciones nutricionales (110).

## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Las guías sobre nutrición clínica en la EII han comenzado a incluir los probióticos en sus recomendaciones de terapia para el tratamiento de la CU, desaconsejando por el momento su administración a pacientes con EC (111).

Estas guías basan sus recomendaciones en los resultados de las intervenciones nutricionales con suplementos alimenticios basados en probióticos, prebióticos, o combinaciones de ellos que se han realizado hasta la fecha. Las hipótesis deben haber sido probadas con éxito en diferentes estudios antes de hacer una recomendación nutricional.

En la fase en la que nos encontramos ya conocemos algunos suplementos que pueden ser efectivos, y otros que no, para el tratamiento de la CU y la EC, pero para que las guías sobre nutrición clínica amplíen sus recomendaciones sobre el uso de los probióticos y prebióticos en la EII se debe continuar la investigación mediante la realización de ensayos clínicos cada vez más específicos que vayan acotando las dosis y duraciones de tratamiento óptimas. Así como emplear variables de estudio cada vez más precisas y que aporten la mayor información posible sobre la evolución de la intervención.

Un nuevo estudio tendría como objetivo determinar la dosis / respuesta óptima de un determinado probiótico en pacientes de CU, el cual podría tomar la siguiente forma:

### A. Diseño y tipo de intervención

- **Estudio aleatorizado** para que cualquiera de los pacientes seleccionables sea asignado al azar para recibir una dosis superior o inferior del probiótico.
- **Simple ciego**, para que el paciente no sepa a priori a qué grupo ha sido asignado.
- **Grupos paralelos**, para que cada grupo siga el mismo tratamiento durante toda la intervención.
- **Grupos:** se establecerían al menos 3 grupos. Uno para recibir una dosis A del suplemento seleccionado, otro para recibir la dosis B del mismo suplemento, y otro de control que recibiría un placebo.

- **Duración:** se estima una intervención nutricional durante un periodo de 4 meses.

#### B. Población diana

Pacientes con CU activa.

#### C. Sistema de recogida de datos

A realizar al inicio y al final de la intervención:

- Cuestionario de sintomatología de la enfermedad y calidad de vida.
- Análisis de heces.
- Determinación del índice de actividad de la enfermedad.
- Biopsia de la mucosa intestinal y realización de técnica transcriptómica.

#### D. Variables de estudio

- **Variables independientes:** tipo de suplemento, dosis del suplemento, enfermedad (EC o CU).
- **Variables dependientes:**
  - **Heces:** Frecuencia de deposiciones, consistencia de heces, presencia de sangre en heces.
  - **Microbiota:** variaciones en las poblaciones de bacterias.
  - **Biopsia celular:** nivel de biomarcadores anti y proinflamatorios (citoquinas IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ). Identificación de cambios más significativos en la expresión genética, con especial atención a aquellos genes relacionados con la activación de la respuesta inflamatoria.
  - **Calidad de vida:** dolor abdominal, motilidad, náuseas.

#### E. Estrategia de análisis de datos

Como punto de partida los pacientes deberán reportar si han apreciado mejoras en su calidad de vida después de la intervención nutricional, ya que este punto no lo podremos valorar objetivamente.

Después, los análisis bioquímicos nos arrojarán información objetiva sobre las variaciones cuantificables producidas por la intervención. De esta forma podremos comparar si las diferentes dosis del suplemento han obtenido resultados diferentes entre los grupos.

Análogamente, se deberían realizar estudios en esta línea con los prebióticos en pacientes de CU, y con probióticos y prebióticos en pacientes de EC con el fin de aportar la base necesaria para el establecimiento de recomendaciones nutricionales.

Por otra parte, se necesita ampliar el conocimiento sobre los mecanismos de acción de los probióticos y simbióticos con los receptores celulares, estudiando cómo afectan a la cascada inflamatoria y analizando cuál es el proceso por el cual consiguen reducir el nivel de los biomarcadores sistémicos de inflamación, con el fin de diseñar suplementos nutricionales cada vez más eficientes.

## **7. Conclusiones**

Se ha relacionado la inflamación intestinal con dietas ricas en carbohidratos y grasas saturadas, que producen cambios en la microbiota. Por el contrario, las dietas ricas en fibra tienen un efecto antiinflamatorio ya que protegen a las bacterias nativas del intestino. Dietas como la semi-vegetariana o la mediterránea pueden ayudar a prevenir el desarrollo de la EII.

El uso de suplementos alimenticios en sustitución o conjunción con los tratamientos farmacológicos actuales disponibles para tratar las EII está siendo estudiado en los últimos años. Algunos probióticos como el *E.coli Nissle 1917* o el VSL#3 han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la CU. Los prebióticos o simbióticos basados en la inulina también tienen un potencial para el tratamiento de la CU.

Para establecer recomendaciones nutricionales para la EC aún se requiere de mayor investigación, pues los suplementos probióticos y/o prebióticos que se han estudiado hasta ahora no han arrojado resultados concluyentes sobre su efectividad.

Actualmente son muchos los suplementos nutricionales basados en probióticos y/o prebióticos comercializados, sin embargo pocos de ellos tienen una eficacia contrastada.

Además, en pacientes con EII se desconoce qué dosis y qué duración son las más óptimas para el tratamiento de su enfermedad por lo que se requieren estudios adicionales que vayan determinando la posología idónea de estos suplementos.

Compuestos fenólicos como el resveratrol tienen un gran potencial como suplemento nutricional para el tratamiento de las EII, aunque apenas se ha empezado a investigar con ellos.

Para las EII, al tratarse de enfermedades autoinmunes, los tratamientos tanto farmacológicos como nutricionales serían mucho más efectivos si estuvieran personalizados en función de los genes presentes en cada paciente. Estos aspectos están siendo estudiados por la nutrigenética y la nutrigenómica, gracias a las cuales se podrían realizar intervenciones nutricionales mucho más efectivas que las conseguidas hasta el momento (120).

## Bibliografía

- [1]. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2018 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 390(10114):2769-2778. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29050646>.
- [2]. Ray G, Longworth MS. Epigenetics, DNA Organization, and Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2019 [Citado el 27 de abril de 2019]; 25(2):235-247. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407525>.
- [3]. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2011 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 17(1):1-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629102>.
- [4]. Salih A, Widbom L, Hultdin J, Karling P. Smoking is associated with risk for developing inflammatory bowel disease including late onset ulcerative colitis: a prospective study. *Scandinavian journal of gastroenterology* [Internet]. 2018 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 53(2):173-178. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262738>.
- [5]. Nunes T, Etchevers MJ, Domenech E, Garcia-Sanchez V, Ber Y, Penalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2013 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 38(7):752-760. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23980933>.
- [6]. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2000 [Citado el 20 de mayo de 2019]; 95(1):171-176. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638578>.
- [7]. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2008 [Citado el 20 de mayo de 2019]; 103(11):2925-2931. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775018>.
- [8]. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2017 [Citado el 1 de junio de 2019]; 46(9):780-789. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892171>.
- [9]. Vare PO, Heikius B, Silvennoinen JA, Karttunen R, Niemela SE, Lehtola JK, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scandinavian journal of gastroenterology* [Internet]. 2001 [Citado el 20 de mayo de 2019]; 36(12):1295-1300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11761020>.
- [10]. Martin R, Miquel S, Ulmer J, Kechaou N, Langella P, Bermudez-Humaran LG. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease. *Microbial cell factories* [Internet]. 2013 [Citado el 27 de abril de 2019]; 12:71. Disponible en: <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2859-12-71>.

- [11]. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2007 [Citado el 20 de mayo de 2019]; 104(34):13780-13785. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699621>.
- [12]. Asto E, Mendez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2019 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 11(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30704039>.
- [13]. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 [Citado el 20 de mayo de 2019]; 145(5):970-977. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23912083>.
- [14]. Shivappa N, Hebert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *The British journal of nutrition* [Internet]. 2015 [Citado el 27 de abril de 2019]; 113(4):665-671. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/AD98038AC36FADFEA73270B0ABED18FF/S000711451400395Xa.pdf/div-class-title-associations-between-dietary-inflammatory-index-and-inflammatory-markers-in-the-asklepios-study-div.pdf>.
- [15]. Caballero-Gutiérrez L, Gonzáles GF. Alimentos con efecto anti-inflamatorio. *Acta Médica Peruana* [Internet]. 2016 [Citado el 27 de abril de 2019]; 33:50-64. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172016000100009&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100009&nrm=iso).
- [16]. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2014 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 141(3):272-282. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201219>.
- [17]. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids [Internet]. 2018 [Citado el 15 de junio de 2019]; 132:41-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610056>.
- [18]. de las Heras B, Rodriguez B, Bosca L, Villar AM. Terpenoids: sources, structure elucidation and therapeutic potential in inflammation. *Current topics in medicinal chemistry* [Internet]. 2003 [Citado el 15 de junio de 2019]; 3(2):171-185. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570772>.
- [19]. Bach Knudsen KE, Laerke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundelund Nielsen DS, et al. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients* [Internet]. 2018 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 10(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30322146>.
- [20]. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public health nutrition* [Internet]. 2014 [Citado el 28 de mayo de 2019]; 17(8):1689-1696. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941862>.
- [21]. Dernini S, Berry EM. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Front Nutr* [Internet]. 2015 [Citado el 27 de abril de 2019]; 2:15-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284249>.
- [22]. Sears B. Anti-inflammatory Diets. *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. 2015 [Citado el 27 de abril de 2019]; 34 Suppl 1:14-21. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2015.1080105>.
- [23]. Nunes S, Danesi F. Resveratrol and inflammatory bowel disease: the evidence so far 2018 [Citado el 27 de abril de 2019]; 31(1):85-97. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/73F670C35DD43BF42711B44E01D335A7/S095442241700021Xa.pdf/div-class-title-resveratrol-and-inflammatory-bowel-disease-the-evidence-so-far-div.pdf>.
- [24]. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows*

- Archiv : an international journal of pathology [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 464(5):511-527. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00428-014-1543-4>.
- [25]. Ballester Ferré MP, Boscá-Watts MM, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. Medicina Clínica [Internet]. 2018 [Citado el 27 de abril de 2019]; 151(1):26-33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-2-articulo-enfermedad-crohn-S0025775317308448>.
- [26]. Meyer A, Treton X. Colitis ulcerosa. EMC - Tratado de Medicina [Internet]. 2018 [Citado el 27 de abril de 2019]; 22(1):1-8. Disponible en: <http://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/130%20colitis%20ulcerosa.pdf>.
- [27]. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 23(1):2-13. Disponible en: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/23/1/2/4595517?redirectedFrom=fulltext>.
- [28]. Planell N, Lozano JJ, Mora-Buch R, Masamunt MC, Jimeno M, Ordas I, et al. Transcriptional analysis of the intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis in remission reveals lasting epithelial cell alterations. Gut [Internet]. 2013 [Citado el 27 de abril de 2019]; 62(7):967-976. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/62/7/967.full.pdf>.
- [29]. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases [Internet]. 2013 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 19(7):1556-1565. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598816>.
- [30]. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spottl T, Andus T, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. Gastroenterology [Internet]. 2002 [Citado el 25 de marzo de 2019]; 122(7):1987-2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055604>.
- [31]. Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. Nature immunology [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 15(7):676-686. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ni.2920>.
- [32]. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. Gastroenterology [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 146(6):1489-1499. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560869>.
- [33]. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, Silverberg MS, Kevans D, Smith MI, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort 2016 [Citado el 27 de abril de 2019]; 48(11):1413-1417. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ng.3693>.
- [34]. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature [Internet]. 2010 [Citado el 27 de abril de 2019]; 464(7285):59-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203603>.
- [35]. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Paljetak H, Panek M, Bender D, et al. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients 2016 [Citado el 27 de abril de 2019]; 17:578. Disponible en: [https://res.mdpi.com/ijms/ijms-17-00578/article\\_deploy/ijms-17-00578.pdf?filename=&attachment=1](https://res.mdpi.com/ijms/ijms-17-00578/article_deploy/ijms-17-00578.pdf?filename=&attachment=1).
- [36]. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. Front Microbiol [Internet]. 2018 [Citado el 27 de abril de 2019]; 9:2247-2247. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30319571>.
- [37]. Sebastián-Domingo J-J, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2018 [Citado el 27 de abril de 2019]; 110:51-56. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082018000100009&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&nrm=iso).

- [38]. Coutinho C, Coutinho-Silva R, Zinkevich V, Pearce CB, Ojcius DM, Beech I. Sulphate-reducing bacteria from ulcerative colitis patients induce apoptosis of gastrointestinal epithelial cells. *Microbial pathogenesis* [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 112:126-134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28963010>
- [39]. Ohkusa T, Yoshida T, Sato N, Watanabe S, Tajiri H, Okayasu I. Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *Journal of medical microbiology* [Internet]. 2009 [Citado el 28 de mayo de 2019]; 58(Pt 5):535-545. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369513>.
- [40]. Elliott TR, Hudspith BN, Wu G, Cooley M, Parkes G, Quinones B, et al. Quantification and characterization of mucosa-associated and intracellular *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2013 [Citado el Oct]; 19(11):2326-2338. Disponible en: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/19/11/2326/4603040?redirectedFrom=fulltext>.
- [41]. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2009 [Citado el 28 de mayo de 2019]; 15(8):1183-1189. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235886>.
- [42]. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 63(8):1275-1283. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/63/8/1275>.
- [43]. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2010 [Citado el 27 de abril de 2019]; 16(12):2034-2042. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20848492>.
- [44]. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterology research and practice* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 2014:872725. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/grp/2014/872725.pdf>.
- [45]. Agus A, Massier S, Bastien, Darfeuille-Michaud A, Billard E, et al. Understanding Host-Adherent-Invasive *Escherichia coli* Interaction in Crohn's Disease: Opening Up New Therapeutic Strategies. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 2014:16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/567929>.
- [46]. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil A. Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 9(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555037>.
- [47]. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, et al. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* [Internet]. 2016 [Citado el 25 de abril de 2019]; 28(1):67-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418574>.
- [48]. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology* [Internet]. 2015 [Citado el 25 de abril de 2019]; 21(19):5985-5994. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019464>.
- [49]. Krag A, Munkholm P, Israelsen H, von Ryberg B, Andersen KK, Bendtsen F. Profermin is efficacious in patients with active ulcerative colitis--a randomized controlled trial. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2013 [Citado el 25 de abril de 2019]; 19(12):2584-2592. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108114>.
- [50]. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjaer SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Kroghfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *Journal of Crohn's &*

- colitis [Internet]. 2014 [Citado el 25 de abril de 2019]; 8(11):1498-1505. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972748>.
- [51]. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2015 [Citado el 25 de abril de 2019]; 13(5):928-935 e922. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460016>.
- [52]. Hevia A, Lopez P, Suarez A, Jacquot C, Urdaci MC, Margolles A, et al. Association of levels of antibodies from patients with inflammatory bowel disease with extracellular proteins of food and probiotic bacteria. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [Citado el 25 de abril de 2019]; 2014:351204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991549>.
- [53]. Ahmed J, Reddy BS, Molbak L, Leser TD, MacFie J. Impact of probiotics on colonic microflora in patients with colitis: a prospective double blind randomised crossover study. *International journal of surgery* [Internet]. 2013 [Citado el 25 de abril de 2019]; 11(10):1131-1136. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060951>.
- [54]. Persborn M, Gerritsen J, Wallon C, Carlsson A, Akkermans LM, Soderholm JD. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2013 [Citado el 25 de abril de 2019]; 38(7):772-783. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23957603>.
- [55]. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes* [Internet]. 2013 [Citado el 25 de abril de 2019]; 4(4):325-339. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842110>.
- [56]. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas JL, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2013 [Citado el 25 de abril de 2019]; 11(8):982-987. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466709>.
- [57]. Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, Hart AL, Al-Hassi HO, Guenther T, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2010 [Citado el 25 de abril de 2019]; 16(8):1286-1298. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20155842>.
- [58]. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis* [Internet]. 2011 [Citado el 25 de abril de 2019]; 5(2):115-121. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21453880>.
- [59]. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2012 [Citado el 25 de abril de 2019]; 35(3):327-334. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150569>.
- [60]. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, et al. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion* [Internet]. 2011 [Citado el 26 de abril de 2019]; 84(2):128-133. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525768>.
- [61]. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2010 [Citado el 25 de abril de 2019]; 105(10):2218-2227. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517305>.



- [62]. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC complementary and alternative medicine* [Internet]. 2010 [Citado el 25 de abril de 2019]; 10:13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398311>.
- [63]. Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2010 [Citado el 25 de abril de 2019]; 32(7):872-883. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735782>.
- [64]. Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Digestive diseases and sciences* [Internet]. 2018 [Citado el 25 de abril de 2019]; 63(7):1910-1919. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450747>.
- [65]. Shadnoush M, Hosseini RS, Khalilnezhad A, Navai L, Goudarzi H, Vaezjalali M. Effects of Probiotics on Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi* [Internet]. 2015 [Citado el 25 de abril de 2019]; 65(4):215-221. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896155>.
- [66]. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences* [Internet]. 2000 [Citado el 27 de abril de 2019]; 45(7):1462-1464. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961730>
- [67]. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 20(33):11505-11524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25206258>.
- [68]. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *Journal of clinical gastroenterology* [Internet]. 2015 [Citado el 27 de abril de 2019]; 49 Suppl 1:S69-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447969>.
- [69]. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2005 [Citado el 30 de abril de 2019]; 100(7):1539-1546. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15984978>.
- [70]. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical journal of gastroenterology* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 7(1):1-13. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12328-013-0440-8.pdf>.
- [71]. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* [Internet]. 1995 [Citado el 15 de junio de 2019]; 125(6):1401-1412. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7782892>.
- [72]. Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, Fujiyama Y. A new prebiotic from germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology and hepatology* [Internet]. 2002 [Citado el 26 de abril de 2019]; 17(8):818-824. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164955>.
- [73]. Rasmussen HE, Hamaker BR. Prebiotics and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology clinics of North America* [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 46(4):783-795. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29173521>.
- [74]. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* [Internet]. 2006 [Citado el 26 de abril de 2019]; 55(3):348-355. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162680>.
- [75]. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active

- Crohn's disease. *Gut* [Internet]. 2011 [Citado el 26 de abril de 2019]; 60(7):923-929. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262918>.
- [76]. De Preter V, Joossens M, Ballet V, Shkedy Z, Rutgeerts P, Vermeire S, et al. Metabolic profiling of the impact of oligofructose-enriched inulin in Crohn's disease patients: a double-blinded randomized controlled trial. *Clinical and translational gastroenterology* [Internet]. 2013 [Citado el 26 de abril de 2019]; 4:e30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303175>.
- [77]. Casellas F, Borrueal N, Torrejon A, Varela E, Antolin M, Guarner F, et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2007 [Citado el 26 de abril de 2019]; 25(9):1061-1067. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439507>.
- [78]. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, Takahama K, Fujiyama Y, Andoh A, et al. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: multi-center open trial. *International journal of molecular medicine* [Internet]. 2003 [Citado el 26 de abril de 2019]; 12(5):701-704. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532996>.
- [79]. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition* [Internet]. 2009 [Citado el 26 de abril de 2019]; 25(5):520-525. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201576>.
- [80]. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2002 [Citado el 26 de abril de 2019]; 45(5):621-627. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004211>.
- [81]. Pallav K, Dowd SE, Villafuerte J, Yang X, Kabbani T, Hansen J, et al. Effects of polysaccharopeptide from *Trametes versicolor* and amoxicillin on the gut microbiome of healthy volunteers: a randomized clinical trial. *Gut microbes* [Internet]. 2014 [Citado el 26 de abril de 2019]; 5(4):458-467. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25006989>.
- [82]. Furrle E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'Neil D A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* [Internet]. 2005 [Citado el 26 de abril de 2019]; 54(2):242-249. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15647189>.
- [83]. Seidner DL, Lashner BA, Brzezinski A, Banks PL, Goldblum J, Fiocchi C, et al. An oral supplement enriched with fish oil, soluble fiber, and antioxidants for corticosteroid sparing in ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2005 [Citado el 26 de abril de 2019]; 3(4):358-369. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822041>.
- [84]. Morse AL, Dlusskaya EA, Valcheva R, Haynes KM, Gänzle MG, Dieleman LA. T2041 Prebiotic Mixture of Inulin Plus Oligofructose is Effective Adjunct Therapy for Treatment of Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 [Citado el 26 de abril de 2019]; 138(5):S-619. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(10\)62854-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(10)62854-5).
- [85]. Guslandi M. Efficacy of a symbiotic product during clinical relapse of ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology* [Internet]. 2011 [Citado el 26 de abril de 2019]; 45(5):475-476. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336142>.
- [86]. Haskey N, Dahl WJ. Synbiotic Therapy Improves Quality of Life and Reduces Symptoms in Pediatric Ulcerative Colitis. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition* [Internet]. 2009 [Citado el 26 de abril de 2019]; 1(2):88-93. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/247787808\\_Synbiotic\\_Therapy\\_Improves\\_Quality\\_of\\_Life\\_and\\_Reduces\\_Symptoms\\_in\\_Pediatric\\_Ulcerative\\_Colitis](https://www.researchgate.net/publication/247787808_Synbiotic_Therapy_Improves_Quality_of_Life_and_Reduces_Symptoms_in_Pediatric_Ulcerative_Colitis).

- [87]. Faghfoori Z, Navai L, Shakerhosseini R, Somi MH, Nikniaz Z, Norouzi MF. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis. *Annals of clinical biochemistry* [Internet]. 2011 [Citado el 26 de abril de 2019]; 48(Pt 3):233-237. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367884>.
- [88]. Faghfoori Z, Shakerhosseini R, Navai L, Somi MH, Nikniaz Z, Abadi A. Effects of an Oral Supplementation of Germinated Barley Foodstuff on Serum CRP Level and Clinical Signs in Patients with Ulcerative Colitis. *Health promotion perspectives* [Internet]. 2014 [Citado el 26 de abril de 2019]; 4(1):116-121. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097845>.
- [89]. Hafer A, Kramer S, Duncker S, Kruger M, Manns MP, Bischoff SC. Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *BMC gastroenterology* [Internet]. 2007 [Citado el 26 de abril de 2019]; 7:36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17784949>.
- [90]. Joossens M, De Preter V, Ballet V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vermeire S. Effect of oligofructose-enriched inulin (OF-IN) on bacterial composition and disease activity of patients with Crohn's disease: results from a double-blinded randomised controlled trial. *Gut* [Internet]. 2012 [Citado el 29 de abril de 2019]; 61(6):958. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749983>.
- [91]. Joossens M, Huys G, Van Steen K, Cnockaert M, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. High-throughput method for comparative analysis of denaturing gradient gel electrophoresis profiles from human fecal samples reveals significant increases in two bifidobacterial species after inulin-type prebiotic intake. *FEMS microbiology ecology* [Internet]. 2011 [Citado el 29 de abril de 2019]; 75(2):343-349. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21133959>.
- [92]. Hallert C, Kaldma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. *Scandinavian journal of gastroenterology* [Internet]. 1991 [Citado el 27 de abril de 2019]; 26(7):747-750. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365529108998594>.
- [93]. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2009 [Citado el 27 de abril de 2019]; 139(12):2365-2372. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/jn.109.114025>.
- [94]. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Molecular nutrition & food research* [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 61(6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.201600707>.
- [95]. Ricker MA, Haas WC. Anti-Inflammatory Diet in Clinical Practice: A Review. *Nutrition in clinical practice* : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 32(3):318-325. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0884533617700353>.
- [96]. Croagh C, Shepherd SJ, Berryman M, Muir JG, Gibson PR. Pilot study on the effect of reducing dietary FODMAP intake on bowel function in patients without a colon. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2007 [Citado el 29 de abril de 2019]; 13(12):1522-1528. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828776>.
- [97]. Bifulco M. Mediterranean diet: the missing link between gut microbiota and inflammatory diseases. *European journal of clinical nutrition* [Internet]. 2015 [Citado el 27 de abril de 2019]; 69(9):1078. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ejcn201581>.
- [98]. Brotherton CS, Taylor AG. Dietary fiber information for individuals with Crohn disease: reports of gastrointestinal effects. *Gastroenterology nursing* : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates [Internet]. 2013 [Citado el 29 de abril de 2019]; 36(5):320-327. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084130>.
- [99]. Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease-a pilot study. *Journal of Crohn's & colitis* [Internet]. 2009 [Citado el 29 de abril de 2019]; 3(1):8-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172242>.

- [100]. Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, Anderson JG. A high-fiber diet may improve bowel function and health-related quality of life in patients with Crohn disease. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates* [Internet]. 2014 [Citado el 29 de abril de 2019]; 37(3):206-216. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871666>.
- [101]. Chiba M, Abe T, Tsuda H, Sugawara T, Tsuda S, Tozawa H, et al. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World journal of gastroenterology* [Internet]. 2010 [Citado el 29 de abril de 2019]; 16(20):2484-2495. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20503448>.
- [102]. James SL, Christophersen CT, Bird AR, Conlon MA, Rosella O, Gibson PR, et al. Abnormal fibre usage in UC in remission. *Gut* [Internet]. 2015 [Citado el 29 de abril de 2019]; 64(4):562-570. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037189>.
- [103]. Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, et al. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases and sciences* [Internet]. 2016 [Citado el 15 de mayo de 2019]; 61(11):3255-3260. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638834>.
- [104]. Cohen SA, Gold BD, Oliva S, Lewis J, Stallworth A, Koch B, et al. Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* [Internet]. 2014 [Citado el 15 de mayo de 2019]; 59(4):516-521. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897165>.
- [105]. Olendzki BC, Silverstein TD, Persuitt GM, Ma Y, Baldwin KR, Cave D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutrition journal* [Internet]. 2014 [Citado el 15 de mayo de 2019]; 13:5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428901>.
- [106]. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, Zangen T, Boaz M, Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2014 [Citado el 15 de mayo de 2019]; 20(8):1353-1360. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983973>.
- [107]. Prince AC, Myers CE, Joyce T, Irving P, Lomer M, Whelan K. Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* [Internet]. 2016 [Citado el 15 de mayo de 2019]; 22(5):1129-1136. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914438>.
- [108]. Wong C, Harris PJ, Ferguson LR. Potential Benefits of Dietary Fibre Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2016 [Citado el 27 de abril de 2019]; 17(6). Disponible en: [https://res.mdpi.com/ijms/ijms-17-00919/article\\_deploy/ijms-17-00919.pdf?filename=&attachment=1](https://res.mdpi.com/ijms/ijms-17-00919/article_deploy/ijms-17-00919.pdf?filename=&attachment=1).
- [109]. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2014 [Citado el 27 de abril de 2019]; 12(10):1592-1600. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)01512-7/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)01512-7/pdf).
- [110]. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Human genomics* [Internet]. 2013 [Citado el 27 de abril de 2019]; 7:24. Disponible en: <https://humgenomics.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-7364-7-24>.
- [111]. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 36(2):321-347. Disponible en: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)31368-1/pdf](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)31368-1/pdf).
- [112]. Gimeno Creus E. Compuestos fenólicos. Un análisis de sus beneficios para la salud. *Offarm* [Internet]. 2004 [Citado el 27 de abril de 2019]; 23(6):80-84. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-compuestos-fenolicos-un-analisis-sus-13063508ER>.

- [113]. Patel MA, Patel PK, Patel MB. Effects of ethanol extract of *Ficus bengalensis* (bark) on inflammatory bowel disease. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2010 [Citado el 27 de abril de 2019]; 42(4):214-218. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927245>.
- [114]. Pacheco MT, Vezza T, Diez-Echave P, Utrilla P, Villamiel M, Moreno FJ. Anti-inflammatory bowel effect of industrial orange by-products in DSS-treated mice. *Food & function* [Internet]. 2018 [Citado el 27 de abril de 2019]; 9(9):4888-4896. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/FO/C8FO01060A>.
- [115]. Paiotti AP, Neto RA, Marchi P, Silva RM, Pazine VL, Noguti J, et al. The anti-inflammatory potential of phenolic compounds in grape juice concentrate (G8000) on 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *The British journal of nutrition* [Internet]. 2013 [Citado el 27 de abril de 2019]; 110(6):973-980. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/E3AAFC4A07F8DCB85EF1A250ED061889/S000711451300007Xa.pdf/div-class-title-the-anti-inflammatory-potential-of-phenolic-compounds-in-grape-juice-concentrate-g8000-on-2-4-6-trinitrobenzene-sulphonic-acid-induced-colitis-div.pdf>.
- [116]. Nunes C, Ferreira E, Freitas V, Almeida L, Barbosa RM, Laranjinha J. Intestinal anti-inflammatory activity of red wine extract: unveiling the mechanisms in colonic epithelial cells. *Food & function* [Internet]. 2013 [Citado el 27 de abril de 2019]; 4(3):373-383. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/FO/C2FO30233K>.
- [117]. Samsami-Kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Archives of medical research* [Internet]. 2015 [Citado el 28 de abril de 2019]; 46(4):280-285. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002728>.
- [118]. Samsamikor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Archives of medical research* [Internet]. 2016 [Citado el 28 de abril de 2019]; 47(4):304-309. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664491>.
- [119]. Shivashankar R, Lewis JD. The Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Current gastroenterology reports* [Internet]. 2017 [Citado el 27 de abril de 2019]; 19(5):22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11894-017-0563-z>.
- [120]. Ferguson LR. Nutrigenetics, nutrigenomics and inflammatory bowel diseases. *Expert review of clinical immunology* [Internet]. 2013 [Citado el 20 de junio de 2019]; 9(8):717-726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971750>.