

1 Influencia de la dieta sobre las citoquinas antiinflamatorias en la enfermedad de Crohn

2 Influence of diet on the anti-inflammatory cytokines in Crohn's disease

3

4 Concepción González-Isabel¹

5 ¹Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat

6 Oberta de Catalunya (UOC), 08035, Barcelona, España

7

8 Supervisora del trabajo: Núria Mach

9

10 *Este artículo ha estado publicado a la revista Española de Nutrición Comunitaria*

11 **González, C., and N. Mach. 2013. Influence of diet on the anit-inflammatory**

12 **cytokines in Crohn's disease. Revista Española de Nutrición Comunitaria,**

13 **19 (1): 44-52.**

14

15 **Contribuciones de autoría:** Concepción González-Isabel y Núria Mach participaron en
16 la concepción y el diseño de la revisión, así como su redacción. Los dos autores
17 revisaron y aprobaron la versión final para su publicación.

18

19 **Financiación:** Sin financiación.

20

21 **Conflicto de intereses:** Los autores del presente artículo declaran que no tienen
22 intereses económicos ni de otro tipo que puedan entrar en conflicto con el estudio.

23

24

25 **Resumen**

26 *Fundamentos*

27 La enfermedad de Crohn es una patología digestiva que cursa con inflamación en
28 pacientes genéticamente susceptibles. Dada la relación entre la enfermedad de Crohn,
29 microbiota y dieta, se ha revisado el rol de los alimentos funcionales para modificar la
30 flora microbiana y/o promover la síntesis de citocinas antiinflamatorias y disminuir la
31 inflamación, postulando que una dieta adecuada podría ser utilizada para beneficiar el
32 estado de salud de esta población

33 *Métodos*

34 Se realizó una extensa búsqueda de publicaciones científicas en las siguientes bases de
35 datos electrónicas especializadas: PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal,
36 Scielo España, Scirus, y Science Direct.

37 *Resultados*

38 Estudios realizados con probióticos han demostrado no ser eficaces porque la población
39 bacteriana intestinal está comprometida. En cambio, se ha observado que la nutrición
40 enteral y la administración de determinados nutraceúticos como péptidos bioactivos de
41 pescado, calostro y suero bovino, *Boswellia serrata*, calcio, cúrcuma y complejos
42 multivitamínicos puede ser la primera terapia en la enfermedad de Crohn por su
43 capacidad de reparación de la mucosa y reducción de la inflamación.

44 *Conclusiones*

45 Se requieren más estudios clínicos en humanos para esclarecer el posible efecto que
46 tienen los alimentos funcionales en el control y desarrollo de la enfermedad de Crohn.

47

48 *Palabras Clave: Enfermedad de Crohn, microbiota, citocinas, dieta*

49

50 **Abstract**

51 *Fundamentals*

52 Crohn's disease is a digestive disease that causes inflammation in genetically susceptible
53 patients. Given the relationship between Crohn's disease, microbiota and diet, the
54 dietary intake of functional foods to promote microbiota profile modification and /or the
55 synthesis of antiinflammatory cytokines and decrease the effects of inflammation has
56 been evaluated, assuming that a proper diet could be used as a means to improve the
57 health of this population.

58 *Methods*

59 An extensive research in scientific publications was performed in the
60 following electronic specialized databases: PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier
61 Journal, Scielo Spain, Scirus, and Science Direct.

62 *Results*

63 Several studies have shown that probiotics are not as effective as expected because of
64 intestinal bacteria population in compromised. However, it has been observed that
65 enteral nutrition and the administration of certain nutraceuticals components such as
66 fish bioactive peptides, colostrum and bovine serum, as well as *Boswellia serrata*,
67 calcium, curcuma and multivitamins can be the first therapy in Crohn's disease since
68 they induce mucosal reparation and reduce inflammation.

69 *Conclusions*

70 More clinical studies in humans are required to clarify the possible effect of functional
71 foods on the control and development of Crohn's disease.

72

73 Key words: *Crohn disease, microbiome, cyticines, diet*

74 **Introducción**

75 La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal de
76 origen aún no conocido que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles. Existe una
77 pérdida de biodiversidad microbiana entérica y se desarrollan una respuesta inmune de
78 la mucosa del intestino y/o del colon anormal [1-3]. Esta enfermedad suele aparecer en
79 jóvenes entre 15 y 30 años, remitiendo y volviendo a aparecer en la edad adulta entre
80 los 55 y 65 años [4]. Los datos de incidencia varían en Europa entre 0.7 y 9.8 casos por
81 100.000 habitantes y año. Su prevalencia se estima en Europa entre 40 y 213 casos por
82 100.000 habitantes [4]. Los datos correspondientes a España sitúan la incidencia en 7.5
83 casos por 100.00 habitantes y año [4]. En España se recogieron en 1997, 87.45 casos
84 por 100000 habitantes, los datos de mortalidad no suponen ninguna diferencia con
85 respecto a los obtenidos en la población normal [5]. Los costes que suponen esta
86 enfermedad en España, ascienden a 7722 € por paciente y año según Casellas y col
87 (2010) [3, 4]. Aunque nuevos estudios epidemiológicos son necesarios para establecer
88 la incidencia y coste real de esta enfermedad a nivel español, recientemente, se ha
89 demostrado un incremento de la incidencia de la enfermedad de Crohn a nivel mundial,
90 y especialmente en países del este y debido al fenómeno de occidentalización [6]. Más
91 significativo, estos autores han observado un aumento de la incidencia de la enfermedad
92 de Crohn en niños [6]. En el 2008, ya se había demostrado un aumento de la incidencia
93 de la enfermedad de Crohn en 80% de los países estudiados, representando un grave
94 problema para las políticas de sanidad [7].

95 La enfermedad de Crohn se ha asociado con la maduración de las células
96 inmunológicas tipo T naive reactivas contra lo propio. La maduración de estas células T
97 naive da lugar a células T regulatorias (Treg), células Th1 (Inmunidad celular o
98 retardada), células Th2 (inmunidad humoral), y células Th17 contra lo propio [8]. La

99 maduración de estas células depende críticamente de su interacción con el
100 microambiente fisicoquímico y resulta en el desarrollo de células con función efectora
101 (y de memoria) o regulatoria y la tolerancia de células autorreactivas. Este mecanismo
102 es crítico para la prevención de las enfermedades autoinmunes como la de Crohn, por lo
103 que las células T naive reactivas contra lo propio, no deben ser inducidas a madurar a
104 células efectoras o regulatorias. En la enfermedad de Crohn, recientemente se ha
105 descubierto que existe un desequilibrio en la actividad de las células inmunológicas tipo
106 Th1 y Th17 [9]. Estas células parecen ser esenciales en la inducción de la
107 descomposición de la barrera del epitelio intestinal [9], e inducen la inflamación del
108 tejido autoinmune [10]. En la enfermedad de Crohn se produce una situación en la que
109 la célula epitelial es obviada y los antígenos bacterianos contactan directamente con
110 células presentadas por antígenos activos, que inducen una respuesta inflamatoria local
111 [11, 12]. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la
112 enfermedad de Crohn ha abierto nuevas líneas de trabajo con fines terapéuticos como
113 son la neutralización de citocinas proinflamatorias mediante anticuerpos que inhiben el
114 crecimiento tumoral alfa (TNF- α) y la administración de citocinas antiinflamatorias,
115 entre ellas interleuquina (IL)-10 [13, 14].

116 En la enfermedad de Crohn, existe, además, una relación compleja entre la
117 nutrición, el sistema inmune intestinal y la microbiota gastrointestinal residente, que por
118 otra parte es crucial para que las células epiteliales y el sistema inmunológico de la
119 mucosa puedan distinguir entre patógenos y agentes no patógenos. La distribución y
120 cuantificación filogenética de la microflora intestinal, así como sus funciones
121 biológicas, se investigan actualmente mediante las tecnologías de secuenciación de
122 oligos o genomas completos[15]. Actualmente, hay estudios que sugieren una conexión
123 entre los alimentos funcionales como los probióticos y la enfermedad de Crohn [14, 16].

124 Así, en humanos, las evidencias clínicas más significantes se han observado después de
125 alimentar pacientes con la enfermedad Crohn con el probiótico VSL#3, una preparación
126 liofilizada que contiene un total de 8 bacterias ácido lácticas diferentes (*Lactobacillus*
127 *acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus*,
128 *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum*)[17-19]. El probiótico *E. coli* Nissle 1917
129 ha demostrado una acción terapéutica en enfermos con colitis ulcerativa [20], mientras
130 *Lactobacillus rhamnosus* ha demostrado prolongar el tiempo de relapso en enfermos
131 con colitis ulcerativa [21]. Por último, la simbiosis *Bifidobacterium longum/Synergy1*
132 ha inducido la resolución de la inflamación en pacientes con colitis ulcerativa activa
133 [22]. En ratones con colitis inducida, el probiótico *Faecalibacterium prausnitzii* ha
134 demostrado efectos antiinflamatorios debido a la secreción de metabolitos capaces de
135 bloquear la activación del factor nuclear (NF-KB) y la producción de la citoquina IL-8
136 [23].

137 Debido a la prevalencia *in crescendo* de la enfermedad de Crohn en niños y su
138 relación con el sistema inmune y dieta, así como los recientes avances en metagenómica
139 funcional, el propósito de este trabajo es estudiar, bajo la perspectiva de la ciencia
140 actual, la asociación entre la microbiota, la dieta y el patrón de citoquinas en la
141 enfermedad de Crohn. Más específicamente, se pretende describir los estudios que se
142 han realizado en la enfermedad de Crohn, y su relación con el aporte dietético para
143 promover la síntesis de citoquinas antiinflamatorias y disminuir los efectos de la
144 inflamación, postulando que una dieta adecuada podría ser utilizada para beneficiar el
145 estado de salud de la población.

146 **Métodos**

147 Desde la anterior premisa, hemos realizado un análisis extenso de los contenidos
148 que en los últimos 15 años se han publicado en las principales revistas indexadas en

149 base de datos como PubMed central (PMC)-NBCI, Medline, Web of Science, Elsevier
150 Journal, Scirus, Scielo España, y Science Direct. Para realizar la búsqueda de
151 publicaciones científicas se ha tenido presente los estudios principales relacionados con
152 la microbiota, dieta, y el patrón de citoquinas en la enfermedad de Crohn. Además de
153 estas tres palabras clave, se han analizado los conceptos de transcriptómica, genómica, y
154 genómica funcional para describir con más profundidad los mecanismos moleculares
155 asociados con la dieta y la respuesta inmune de los pacientes con enfermedad de Crohn.
156 Se han considerado la mayoría de publicaciones y aportaciones de los últimos 15 años
157 en revistas de lengua inglesa indexadas realizadas en humanos, modelos animales o
158 celulares.

159

160 **La enfermedad de Crohn.**

161 La enfermedad de Crohn se caracteriza por la inflamación granulomatosa
162 transmural que afecta a la totalidad de la pared intestinal desde la mucosa a la serosa y
163 la formación de fibrosis, microperforaciones y fístulas. La inflamación puede
164 comprometer a todo el tracto gastrointestinal. Afecta más frecuentemente el íleon,
165 aunque puede afectar a cualquier parte del intestino delgado o grueso, estómago,
166 esófago o boca [1, 4, 24].

167 En la enfermedad de Crohn, la inflamación crónica puede hacer que se forme
168 tejido cicatricial en el revestimiento del intestino. Una vez que el tejido cicatricial se
169 acumula, el lumen se puede estrechar, haciendo que el contenido intestinal pase más
170 despacio por el tubo digestivo (lo cual puede producir dolor, cólicos y diarrea). Además
171 se pueden desarrollar úlceras que pueden involucrar las capas profundas de la pared
172 intestinal, comunicaciones anormales (fístulas) de una parte del intestino a otra, o del

173 intestino a órganos cercanos como la vejiga o vagina, implicando una pérdida de la
174 capacidad de absorción de nutrientes de los alimentos ingeridos.

175 No se conoce la causa exacta de esta enfermedad, aunque existen muchas
176 hipótesis. La hipótesis más actual hace referencia a una predisposición genética, que
177 potencia una respuesta anormal del sistema inmunitario en el tracto gastrointestinal [25,
178 26]. Se ha observado que existe un gen implicado en la enfermedad de Crohn, el
179 ATG16L1 (AuTophagy-related 16-Like 1), que puede inducir la autofagia y
180 obstaculizar la capacidad del cuerpo para atacar a las bacterias invasoras [26]. También
181 se ha descrito que las mutaciones en el gen CARD15 (también conocido como el gen
182 NOD2, Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2) se asocian con la
183 enfermedad de Crohn y con la susceptibilidad a ciertos fenotipos de la enfermedad y la
184 ubicación de la actividad del sistema inmune [27]. Se encuentran anomalías en este
185 gen en el 20% de los pacientes con la enfermedad de Crohn [28].

186 Otras teorías establecen un proceso infeccioso como causa desencadenante de la
187 enfermedad, siendo varios los microorganismos que se han implicado (i.e. especie *E. coli*
188 (LF82) invasivo y adherente) [29-31].

189

190 **Función inmune y microbiota.**

191 El intestino, expuesto a los microorganismos que aporta la dieta y a las bacterias
192 comensales que forman la microbiota que vive en simbiosis con el huésped, es capaz de
193 reconocer los organismos que son perjudiciales o beneficiosos para la salud [31, 32].

194 Describir la composición de la microbiota intestinal, así como su función
195 biológica y su relación con posibles enfermedades como la de Crohn, es de gran interés.
196 Recientemente, se ha demostrado que el microbioma intestinal de personas sanas puede

197 dividirse en tres grupos de poblaciones intestinales, que no están relacionados con la
198 edad, el sexo, nacionalidad o la dieta [33]. El grupo de investigadores ha nombrado a
199 los enterotipos por el género dominante: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*. En el
200 enterotipo 1 predominan las bacterias intestinales del género *Bacteroides*, mientras que
201 el enterotipo 2 está dominado por las bacterias *Prevotella*, y el enterotipo 3 está formado
202 principalmente por *Ruminococcus*, aunque también contiene especies bacterianas como
203 *Staphylococcus* y *Gordonibacter*, siendo este último el más común. Según los
204 investigadores del estudio, dichos grupos bacterianos pueden proporcionar, mediante la
205 descomposición de materiales que llegan al intestino, energía y otros nutrientes que
206 podría aprovechar el ser humano. Gracias a sus comunidades de bacterias y a las
207 diversas funciones que realizan, cada enterotipo se puede relacionar con una manera
208 distinta de producir energía adaptada específicamente al organismo del huésped. Las
209 formaciones bacterianas podrían incluso colaborar con el organismo huésped en
210 distintos niveles, pudiendo influir, de forma sinérgica con otros procesos, en la salud del
211 individuo y la respuesta del sistema inmune. Al nacer, el intestino no presenta flora
212 bacteriana, y es a lo largo de los tres primeros años de vida cuando ya se completa,
213 primero con la leche materna y después con la introducción de los distintos tipos de
214 alimentos [34]. En la enfermedad de Crohn, la microbiota intestinal, así como su
215 función biológica está alterada. La microbiota fecal de pacientes en fase de quiescencia
216 presenta una disminución significativa de bacterias del género *Firmicutes*, en particular
217 *Clostridium leptum* (85) i *Faecalibacterium prausnitzii* (88). Otros autores encontraron
218 que una reducción de la bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* se asociaba con un mayor
219 riesgo de recurrencia postoperatoria de enfermedad de Chron ileal, sugiriendo que
220 *F. prausnitzii* exhibe efectos anti-inflamatorios debido a la secreción de los metabolitos
221 bloqueadores de la activación de NF-kB y la secreción de IL-8 [23]. Además, *in*

222 *vivo* estos efectos se asociaron con una disminución en la síntesis de citoquinas
223 proinflamatorias colónicas y con la inducción de secreción de citoquinas anti-
224 inflamatorias [23]. La ausencia de este microorganismo comensal en la microflora del
225 colon está también asociada con el riesgo incrementado de recurrencia de la enfermedad
226 seguida de la resección quirúrgica de estos pacientes [23].

227

228 **Respuesta inmunológica asociada al sistema digestivo**

229 Los mecanismos de defensa del intestino incluyen enzimas digestivas, el epitelio
230 intestinal, la propia microbiota y el tejido linfoide asociado al intestino o GALT. La
231 interconexión entre la microbiota y las estructuras de la pared intestinal juegan un papel
232 extraordinariamente importante en la formación y regulación del sistema inmune [32].

233 Las células inmaduras T naive pueden madurar a cuatro tipos de fenotipos de
234 células T helper o también llamadas colaboradoras: Células Th1, Células Th2, Células
235 Th17 y Células T reguladoras (Treg) (Figura 1). Estas células inmaduras T naive se van
236 a diferenciar en un tipo celular u otro según las citoquinas presentes así como el modo
237 de estimulación antigénica y la coestimulación. Las citosinas o citoquinas son
238 polipéptidos de bajo peso molecular, segregadas por las células de la inmunidad innata
239 o adquirida en respuesta a la acción de virus, bacterias u hongos que median y regulan
240 las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Muchas de ellas son sintetizadas por los
241 macrófagos o células T y estimulan el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los
242 linfocitos [35]. Así por ejemplo, la vía de diferenciación a Th1 o Th2 se debe a la
243 presencia de la IL-4. Las células Th1 sintetizan IL-2 e interferón- γ (IFN- γ), estimulando
244 funciones efectoras en macrófagos y controlando la inmunidad celular o retardada. En
245 cambio, las células Th2 sintetizan citosinas como la IL-4 y IL-5, IL-13 e IL-25. Las
246 células T reguladoras secretan factor de crecimiento transformador- β (TGF- β) e IL-10

247 que modulan la respuesta inmune celular o humoral. Las células Th17 sintetizan IL-17,
248 responsable de la inflamación crónica en alergias y enfermedades autoinmunes. La IL-1,
249 tiene función similar al TNF; actúa como mediador de la respuesta inmunitaria del
250 huésped frente a infecciones y otros estímulos. El TNF e IL-1 actúan en la inmunidad
251 innata y en la inflamación. Cuando se segrega en concentraciones bajas, actúa como
252 mediador de la inflamación local, en cambio, cuando la concentración segregada es
253 grande, entra en torrente sanguíneo y ejerce funciones endocrinas, induciendo fiebre,
254 síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda por el hígado y producción de plaquetas
255 y neutrófilos por médula ósea. Paralelamente, la IL-17 está ampliamente distribuida por
256 todo el organismo humano, se considera proinflamatoria y localmente es capaz de
257 inducir la producción de la IL-6, óxido nítrico y prostaglandina PGE 2. Además, está
258 involucrada tanto en la causa como en la progresión de la enfermedad inflamatoria y en
259 la reacción de rechazo de órganos en el trasplante [36]. Otras citocinas implicadas en la
260 inmunidad adaptativa son la linfotoxina (LT), la IL-21, el factor activador de linfocitos
261 B (BAFF) y ligando inductor de la proliferación (APRIL). La LT, similar a la TNF- α y
262 conocida también como TNF- β , participa en la respuesta inflamatoria aguda y
263 constituye un vínculo entre la activación de los linfocitos T y la inflamación. La IL-1ra,
264 inhibidora específica de los otros dos miembros funcionales de la familia de la IL-1, IL-
265 1 α e IL-1 β , es producida por monocitos y macrófagos. La IL-4, sintetizada por las
266 células Th2 maduras, influencia la diferenciación de las células Th e inhibe la respuesta
267 de las células Th1. La IL-6, segregada por las células T y B, presenta propiedades tanto
268 pro-inflamatorias como anti-inflamatorias. La IL-6 disminuye la síntesis de IL-1 y
269 TNF α , induce la síntesis de glucocorticoides y promueve la síntesis de IL-1ra, además
270 de estar implicada en la enfermedad de Crohn. Los anticuerpos anti IL-6 o su receptor
271 soluble han demostrado ser útiles en el tratamiento de la EII en humanos [37].

272 Las citocinas también pueden clasificarse según el papel que desarrollen en la
273 inflamación como citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α IFN- α
274 IFN- β y las citocinas antiinflamatorias: IL-1ra IL-4, IL-5, IL-6, IL 10, IL-13 TGF- β ,
275 IL-19, IL-20, IL-22, L-35 [38, 39].

276 La patogénesis de la enfermedad de Crohn incluye desordenes de
277 inmunomodulación de la mucosa intestinal, generando lesiones en las células epiteliales
278 causadas por las células T mononucleares activadas y macrófagos [40]. En pacientes
279 Crohn, se han encontrado células Th1 y Th17 en las zonas inflamadas. Veny y col [41]
280 encontraron valores elevados de IL-17, IL-22 y IL-6 (citocina antiapoptótica mediada
281 por células Th1 y posiblemente por Th-17 [42]) pero no IFN- γ , además de una
282 respuesta sistémica Th17/Th1 en la sangre periférica de 21 pacientes Crohn con la
283 inflamación tardía. Esto indica que las enfermedades inflamatorias y las enfermedades
284 autoinmunes pueden estar inclinadas hacia una respuesta Th17/Th1, sugiriendo que un
285 bloqueo de citoquinas clásicas de la respuesta inflamatoria, puede resultar en un cambio
286 en la polarización del fenotipo Th17/Th1 hacia Treg/Th2, y por lo tanto la regulación y
287 la desregulación es inducible y remediable [43, 44]. Baungart y Carding publicaron en
288 2007 que la enfermedad de Crohn está asociada a la producción de IL-12, IFN- γ e IL-18
289 [45]. La respuesta inmune Th17 indica como la microbiota sirve de intermediario entre
290 el equilibrio entre la homeostasis inmune y la inflamación no controlada. Se ha
291 observado que la inducción de la inmunidad Th17 es necesaria para prevenir la
292 infección por *C. rodentium*, un patógeno murino que induce una inflamación similar a
293 *E. Coli* en humanos. Es necesario que la respuesta Th17 tenga la intensidad adecuada, a
294 fin de prevenir el ataque de microorganismos y evitar la inflamación no controlada. Esta
295 respuesta puede ser estimulada por bacterias filamentosas segmentadas que es una
296 especie no clasificada que reside en el íleo [46].

297 Por otra parte, las señales de los microorganismos también están involucradas en
298 la limitación de la respuesta inmune Th17. Las células epiteliales pueden sintetizar IL-
299 25 que inhibe la producción de IL-23 e impide la diferenciación en respuesta a la flora
300 comensal. En conjunto se demuestra que la microbiota produce señales inflamatorias
301 con el fin de alcanzar la homeostasis inmune es un estado que sea favorable tanto para
302 el microbioma como para el huésped [28].

303

304 **El papel de la nutrición en la Enfermedad de Crohn.**

305 Un metanálisis realizados recientemente ha demostrado el significativo papel
306 que realizan los corticoides en la remisión de la enfermedad de Crohn [47]. Desde el
307 punto de vista farmacológico se han obtenido resultados excelentes bloqueando las
308 citosinas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral (TNF) a largo y corto
309 plazo, en la enfermedad de Crohn y en la artritis reumatoide [48, 49]. El TNF, es el
310 principal mediador de la respuesta inflamatoria frente a bacterias gram- y otros
311 microorganismos infecciosos. No obstante, se ha demostrado que ciertos componentes
312 de la dieta (antioxidantes, prebióticos o probióticos, péptidos activos) pueden ser una
313 primera terapia para la enfermedad de Crohn [50].

314 En ocasiones, los enfermos de Crohn presentan desnutrición debido al
315 incremento del gasto energético e ineficiencia del sistema digestivo, con la consiguiente
316 pérdida de peso, o bien a una disminución de la ingesta por miedo a las colitis [51]. Los
317 problemas nutricionales de los pacientes con enfermedad de Crohn se pueden dividir en
318 los que se refieren a los macronutrientes o micronutrientes. Así, por ejemplo, el 90% de
319 los pacientes con enfermedad inactiva presentan niveles bajos de caroteno sérico, zinc,
320 selenio, magnesio y vitamina C en el 50% [52]. Estos mismos autores observaron que
321 en la enfermedad de Crohn existe deficiencia de albúmina sérica y proteínas totales,

322 folato, Vitamina B₁₂, INR, Vit D, hormona paratoidea, Ca, Mg, P, Na, K, Cl, fosfato,
323 ferritina, hierro. También existen deficiencias de Vit. A, D E y zinc. Igualmente, una
324 deficiencia de glucosa afecta negativamente en numerosas funciones de las células T,
325 con deterioro de la expresión y proliferación de citocinas, empeorando el cuadro clínico
326 de la enfermedad. Similarmente, la disminución de aminoácidos como triptófano,
327 arginina, glutamina y cisteína reducen la activación de las células inmunes y empeoran
328 la sintomología de la enfermedad [53].

329 Brown y Roy en 2010 presentaron evidencias para incluir la dieta como terapia
330 en la enfermedad de Crohn, dado que en Japón, la nutrición enteral como primera
331 medida había producido una gran remisión en la enfermedad [54]. En 2011 Brown y col
332 propusieron una dieta para la enfermedad de Crohn, en la que se propone comer
333 pequeñas cantidades y a menudo, beber mucho líquido, tomar suplementos minerales y
334 vitaminas, limitar el exceso de grasas, reducir los carbohidratos y reducir los alimentos
335 ricos en grasas [55]. Previamente, Goh y colaboradores en 2003 llegaron a la conclusión
336 que la nutrición enteral es una estrategia terapéutica importante y que se debería realizar
337 una fórmula específica para esta patología combinada con alimentos pre y probióticos
338 [56]. Yamamoto y col en 2005 publicaron que la dieta elemental (dieta líquida formada
339 por carbohidratos digeribles, aminoácidos y triglicéridos) utilizada en la nutrición
340 enteral disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias en pacientes con la
341 enfermedad de Crohn activa, en la mucosa del íleo y en el intestino largo [57]. Después
342 de cuatro semanas con este tratamiento la proporción entre citocinas pro inflamatorias y
343 anti inflamatorias se había corregido hasta valores normales [57]. En 2006, Takagi y
344 colaboradores estudiaron la efectividad de la nutrición enteral a domicilio [58]. La dieta
345 que utilizaron consistía en la mitad de los requerimientos diarios necesarios, estando
346 estables los pacientes y sin presentar efectos secundarios, por lo que este tipo de dieta se

347 puede mantener como terapia de mantenimiento [58]. Los cambios en la grasa de la
348 dieta puede influir en resultado de la enfermedad [59]. Aunque el tamaño de la muestra
349 de los ensayos que utilizaron las fórmulas enterales con diferentes cantidades de grasas
350 no permite establecer conclusiones definitivas, se ha sugerido que cuanto menor sea el
351 contenido de grasa, mayor es la tasa de remisión obtenida. Las diferencias en el tipo de
352 grasa de la dieta enteral es importante, ya que puede modular la producción de los
353 sistemas de señalización intracelular, eicosanoides proinflamatorios y citoquinas, y el
354 fosfatidilinositol-4,5-bifosfato y la proteína quinasa C [60]. Así, mientras dietas ricas en
355 ácidos grasos poliinsaturados n-6, precursores de los eicosanoides proinflamatorios y
356 citoquinas son desaconsejables, dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados y
357 poliinsaturados n-3 son recomendables. Los ácidos poliinsaturados omega-3 inhiben la
358 actividad de los leucocitos, la proliferación y síntesis de las citocinas inflamatorias, la
359 actividad de las Natural Killer, la síntesis de los anticuerpos, así como la expresión de
360 las moléculas de membrana de los macrófagos [60]. Estos efectos son consecuencia de
361 su capacidad para alterar los fosfolípidos de la membrana, la síntesis de eicosanoides, la
362 formación de peroxisomas, así como la expresión de algunos genes y factores de
363 transcripción. Por lo tanto, se sugiere un rol importante de los ácidos grasos omega-3 en
364 el control y desarrollo de la enfermedad de Crohn y que el tipo de grasa en la dieta
365 puede ser decisivo para la remisión de la forma activa de la enfermedad de Crohn [61].
366 En 2006, la Sociedad Europea para la nutrición enteral publicó su guía de uso para
367 pacientes con inflamación intestinal [62]. Moorthy y col en 2008 publicaron una
368 actualización de la nutrición en la enfermedad de Crohn en la que proponen unas
369 recomendaciones sobre las cantidades que se deben ingerir de hierro, calcio, Vitamina
370 D, magnesio ácido fólico y Vitamina B₁₂ [63]. Pérez Tarrago y col en 2008, realizaron
371 una revisión sobre el tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal y

372 en lo que se refiere a la enfermedad de Crohn, puntualizaron que en la fase activa de los
373 adultos la nutrición enteral debe estar asociada a corticoides para prevenir la
374 malnutrición, además de una reducción de la pérdida proteica intestinal, disminución de
375 la permeabilidad intestinal y de la secreción fecal de leucocitos y en la fase de
376 mantenimiento es necesaria una nutrición enteral suplementaria continuada después de
377 la fase activa para prolongar el intervalo de recaída [64]. También se ha estudiado con
378 niños y adolescentes con enfermedad de Crohn, la nutrición artificial como terapia de
379 mantenimiento. No obstante, los resultados que se han obtenido no son del todo claros
380 [65].

381 Últimamente se habla de la terapia nutraceútica mediante péptidos bioactivos de
382 pescado y de calostro bovino, probióticos como la *Boswellia serrata*, antioxidantes
383 como la cúrcuma y complejos multivitamínicos para jóvenes y adultos con moderada-
384 severa enfermedad de Crohn. Slonim y colaboradores (2009) han demostrado que
385 algunos compuestos nutracéuticos provocan una prolongada remisión y una restauración
386 del peso en estos pacientes [66]. Así, los suplementos de calcio administrados en ratas
387 protegen contra las infecciones intestinales, incrementan la permeabilidad intestinal y
388 disminuyen la diarrea, disminuyendo también los niveles de IL-1 β de la mucosa y
389 disminuye la inflamación histológica [67, 68]. Los péptidos bioactivos de la leche
390 (TGF- β , el factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y el glucomacropéptido
391 bovino (BGMP)) se han utilizado en el tratamiento de la inflamación intestinal. En
392 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y utilizando una fórmula basada en
393 caseína enriquecida con TGF- β se han obtenido propiedades antiinflamatorias y una
394 disminución de la proteína C reactiva con remisión de la inflamación y por lo tanto de la
395 enfermedad [69]. El BMPG se obtiene en la digestión de la caseína de la leche y se ha
396 observado que induce la expresión y la producción de la iNOS, COX-2, IL-10 y Foxp3

397 [70]. Además, el BMPG presenta propiedades antiinflamatorias en la colitis y en la
398 ileitis en animales de experimentación, disminuyendo la actividad de la enfermedad en
399 un 60% y el índice de daño colónico en un 44%. Estos mismos autores con un pre-
400 tratamiento en el agua de bebida de sus ratas objeto del estudio, observaron una
401 marcada reducción inflamatoria, acompañada por la disminución de la extensión de la
402 necrosis y la expresión de iNOS, IL-1 β e IL-17, este efecto es parecido al que se
403 obtiene con los fármacos habituales en el tratamiento de las enfermedades
404 antiinflamatorias intestinales [70]. El TGF- β está relacionado con procesos de
405 desarrollo, diferenciación y reparación del epitelio intestinal [71].

406 Finalmente, la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la
407 salud humana han llevado al diseño de estrategias dietéticas mediante probióticos y
408 prebióticos destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran
409 el estado de salud mediante la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, vitaminas y
410 otros micronutrientes. Los ácidos grasos de cadena corta sintetizados por la microflora
411 bacteriana a partir de los polisacáridos de la fibra no digerida por nuestro organismo,
412 tienen importantes funciones a nivel inmunológico. Una disminución de butirato
413 modifica la producción de citocinas Th y promueve la integridad de la barrera epitelial
414 intestinal, lo cual puede ayudar a limitar la exposición del sistema inmune de la mucosa
415 a los microorganismos de la capa luminal y prevenir la respuesta inflamatoria [53]. La
416 producción de acetato por la microbiota promueve la resolución de la inflamación
417 intestinal. Recientes estudios con *E. Coli* han demostrado que el acetato mantiene la
418 integridad de la función de la barrera intestinal, modificando covalentemente a las
419 proteínas implicadas en la inmunidad innata y adquirida [53]. Dado que la flora
420 intestinal en la enfermedad de Crohn está alterada, se pensó que era adecuado la
421 utilización de probióticos, ya que los antibióticos no pueden utilizarse a largo plazo. Los

422 probióticos se definen como “ingrediente alimentario microbiano vivo que, al ser
423 ingerido en cantidades suficientes, ejerce efectos benéficos sobre la salud de quien lo
424 consume”. Varias especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* combinadas (o no) con
425 *Streptococcus thermophilus* son las principales bacterias usadas como probióticos en
426 yogures y otros productos lácteos fermentados. Así, Prantera y col en 2002, demostraron
427 que la utilización de especies de *Lactobacillus* a largo plazo, es ineficaz para prevenir la
428 recurrencia de la enfermedad y prevenir los efectos secundarios de la resección de parte
429 del intestino en pacientes con enfermedad de Crohn [72]. Paralelamente, en pacientes
430 con resección ileo-cecal, la administración oral de *Lactobacillus johnsonii*, no ejerció
431 ningún efecto protector en la prevención de la fase recurrente de la enfermedad de
432 Crohn [73]. En la revisión actualizada hasta el 2011 por Meijer y col. [74] tampoco se
433 encuentra evidencia del posible beneficio de los probióticos en la remisión de la
434 enfermedad de Crohn. Ahora bien, la eficacia limitada de los *Lactobacillus* en la
435 enfermedad de Crohn podría estar relacionada con la deficiencia de NOD2, según
436 recoge Issazadeh-Navikas y Bockermann [75]. Sin embargo en la colitis ulcerosa los
437 probióticos si actúan sobre las citocinas proinflamatorias y el actor NF-kB [76],
438 incrementando el efecto regulador de las Celulas T en la colitis de transferencia [77] .
439 Algunos probióticos activan el efecto inmune anti-inflamatorio y regulador de la
440 infección entérica y de la inflamación de la mucosa. Estudios realizados con *Shigella*
441 *flexneri*, bacteria gram negativa que causa disentería en el hombre muestran que *L.*
442 *casei* DN 114001 atenúa la transducción de la cascada de señales proinflamatorias
443 inhibiendo la ruta de NFkB [16]. Resultados muy positivos en la remisión de la colitis
444 ulcerativa se han observado mediante el consumo del probiótico VSL#3 [17-19].

445

446 **Conclusiones**

447 El futuro de la alimentación funcional va orientado ante todo, a la mejora de la
448 salud a través de la prevención y desarrollo de ciertas enfermedades, como la de Crohn.
449 Hay una gran variedad de estudios, en su mayoría realizados en animales y modelos
450 celulares, que muestran una relación estrecha entre el microbioma y los efectos sobre el
451 sistema inmune, y así mismo sobre una de las causas de la génesis de la enfermedad de
452 Crohn. Pese a que más estudios son necesarios para predecir la funcionalidad de los
453 alimentos funcionales en el intestino humano, una gran parte de las hipótesis resultantes
454 coinciden en indicar que independientemente de la nutrición enteral, los péptidos
455 bioactivos de pescado, calostro y suero bovino, así como probióticos enriquecidos con
456 diferentes especies, calcio, cúrcuma y multivitaminas pueden ayudar a la terapia en la
457 enfermedad de Crohn debido a que se induce la reparación de la mucosa y se reduce la
458 inflamación. Futuros estudios para descubrir las causas de la enfermedad de Crohn y
459 reducir su desarrollo y clínica deberían ir encaminados a comprobar más detalladamente
460 los efectos de los diferentes compuestos activos de los alimentos, además de estudiar
461 las distintas proporciones y interacciones entre ellos.

462 **Citas Bibliográficas**

463

- 464 1. Hinojosa J, Gisbert JP, Gomollon F, Roman ALS. Adherence of
465 gastroenterologists to European Crohn's and Colitis Organisation Consensus on
466 Crohn's disease: A real-life survey in Spain. *J Crohns Colitis* 2012; 6(7):763-
467 770.
- 468 2. Badía X, Lara N, Garcia-Losa M, Zanotti C, Orofino J. Resource Utilization and
469 Cost of Management of Complex Perianal Fistula in Crohn's Disease in Spain.
470 *Value Health* 2011; 14:548-548.
- 471 3. Casellas F, Panes J, Barreiro M, Bastida G, Garcia V, Guinard D *et al.* Direct
472 Medical Costs of Crohn's Disease in Spain: A Markov Model. *Value Health*
473 2008; 11:523-523.
- 474 4. Casellas F. Crohn's disease, feeling well or healthy? *Rev Esp Enferm Dig* 2010;
475 102(11):621-623.
- 476 5. Sicilia B, Vicente R, Gomollon F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa:
477 discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterológica*
478 *Latinoamericana* 2009; 39(2):135-145.
- 479 6. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J,
480 Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a
481 systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):423-
482 439.
- 483 7. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic,
484 environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 2008;
485 14(5):709-720.

- 486 8. Serrano-Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras
487 (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica* 2009;05:1-5.
- 488 9. Awasthi A, Kuchroo VK. T(h)17 cells: from precursors to players in
489 inflammation and infection. *International Immunology* 2009; 21(5):489-498.
- 490 10. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: Effector T cells with
491 inflammatory properties. *Semin Immunol* 2007; 19(6):362-371.
- 492 11. Borrueal N, Carol M, Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin E *et al.* Increased
493 mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be
494 downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 2002; 51(5):659-664.
- 495 12. Borrueal N. Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal:
496 inmunomodulación. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(1):13-22.
- 497 13. Sturm A, Fiocchi C. Life and death in the gut: more killing, less Crohn's. *Gut*
498 2002; 50(2):148-149.
- 499 14. Hakansson A, Molin G. Gut Microbiota and Inflammation. *Nutrients* 2011;
500 3(6):637-682.
- 501 15. Guazzaroni ME, Beloqui A, Golyshin PN, Ferrer M. Metagenomics as a new
502 technological tool to gain scientific knowledge. *World J Microb Biot* 2009;
503 25(6):945-954.
- 504 16. Day AS, Keenan JJ. Probiotic-mediated modulation of host inflammation.
505 *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5(3):319-321.
- 506 17. Soo I, Madsen KL, Tejpar Q, Sydora BC, Sherbaniuk R, Cinque B *et al.* VSL#3
507 probiotic upregulates intestinal mucosal alkaline sphingomyelinase and reduces
508 inflammation. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(3):237-242.
- 509 18. Pronio A, Montesani C, Butteroni C, Vecchione S, Mumolo G, Vestri A, *et al.*
510 Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for

- 511 ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells.
512 *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(5):662-668.
- 513 19. Day AS, Leach ST, Lemberg DA, Judd TA, Baba K, Hill RJ. The Probiotic
514 VSL#3 in Children With Active Crohn Disease. *Gastroenterology* 2012;
515 142(5):S378-S378.
- 516 20. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M *et al.* Maintaining
517 remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is
518 as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53(11):1617-1623.
- 519 21. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M *et*
520 *al.* Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis.
521 *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11):1567-1574.
- 522 22. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'Neil D A *et al.*
523 Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of
524 inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled
525 pilot trial. *Gut* 2005; 54(2):242-249.
- 526 23. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG,
527 Gratadoux JJ *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory
528 commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease
529 patients. *P Natl Acad Sci USA* 2008; 105(43):16731-16736.
- 530 24. Juan J, Estiarte R, Colome E, Artes M, Jimenez FJ, Alonso J. Burden of illness
531 of Crohn's disease in Spain. *Digest Liver Dis* 2003; 35(12):853-861.
- 532 25. Sewell G, Smith PJ, Levine AP, McDonald C, Bloom SL, Walker AP *et al.* A
533 Gene Expression Outlier Strategy Towards Identifying Molecular Causes of
534 Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2012; 142(5):S888-S889.

- 535 26. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam
536 S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J*
537 *Gastroentero* 2012; 18(5):412-424.
- 538 27. Marquez A, Varade J, Robledo G, Martinez A, Mendoza JL, Taxonera C *et al.*
539 Specific association of a CLEC16A/KIAA0350 polymorphism with
540 NOD2/CARD15(-) Crohn's disease patients. *Eur J Hum Genet* 2009;
541 17(10):1304-1308.
- 542 28. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and
543 prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroentero* 2012; 18(2):105-118.
- 544 29. Jester TW, Smythies LE, Stahl R, Grams JM, Cannon JA, Crabb DM *et al.*
545 Adherent Invasive E. coli (LF82) are Potently PRO-Inflammatory for
546 Monocytes, but Not Intestinal Macrophages, in Patients With Crohn's Disease.
547 *Gastroenterology* 2012; 142(5):S882-S882.
- 548 30. Strober W. Adherent-invasive E. coli in Crohn disease: bacterial "agent
549 provocateur". *J Clin Invest* 2011; 121(3):841-844.
- 550 31. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut
551 microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010; 10(10):735-744.
- 552 32. Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication
553 between gut flora and immune system. *Immunol Rev* 2012; 245:147-163.
- 554 33. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR *et al.*
555 Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346):174-180.
- 556 34. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and
557 Disease. *Physiol Rev* 2010; 90(3):859-904.

- 558 35. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U *et al.* Induction
559 of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell* 2009;
560 139(3):485-498.
- 561 36. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17)
562 and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune
563 disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2007; 148(1):32-46.
- 564 37. Mitsuyama K, Sata M, Rose-John S. Interleukin-6 trans-signaling in
565 inflammatory bowel disease. *Cytokine Growth F R* 2006; 17(6):451-461.
- 566 38. Cohen M. Classification, structure, & function of cytokines. *Clin Chem* 1999;
567 45(6):S39-S39.
- 568 39. Zavyalov VP. Structural and Functional Classification and Evolution of
569 Cytokines. *Vestn Ros Akad Med* 1993; 2:8-10.
- 570 40. Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, Botsios D. Nutritional Modulation of
571 the Inflammatory Bowel Response. *Digestion* 2011; 84(2):89-101.
- 572 41. Veny M, Esteller M, Ricart E, Pique JM, Panes J, Salas A. Late Crohn's disease
573 patients present an increase in peripheral Th17 cells and cytokine production
574 compared with early patients. *Aliment Pharm Ther* 2010; 31(5):561-572.
- 575 42. Mudter J, Neurath MF. IL-6 signaling in inflammatory bowel disease:
576 Pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007;
577 13(8):1016-1023.
- 578 43. Bettelli E, Carrier YJ, Gao WD, Korn T, Strom TB, Oukka M *et al.* Reciprocal
579 developmental pathways for the generation of pathogenic effector T(H)17 and
580 regulatory T cells. *Nature* 2006; 441(7090):235-238.

- 581 44. Lee YK, Mazmanian SK. Has the Microbiota Played a Critical Role in the
582 Evolution of the Adaptive Immune System? *Science* 2010; 330(6012):1768-
583 1773.
- 584 45. Baumgart DC, Carding SR. Gastroenterology 1 - Inflammatory bowel disease:
585 cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369(9573):1627-1640.
- 586 46. Atarashi K, Tanoue T, Honda K. Induction of lamina propria Th17 cells by
587 intestinal commensal bacteria. *Vaccine* 2010; 28(50):8036-8038.
- 588 47. Hughes D, Kikuchi T, Bodger K. Biological agents for the management of
589 Crohn's disease in adults: A systematic review, meta-analysis and multiple
590 treatment comparison. *Value Health* 2007; 10(3):A147-A147.
- 591 48. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk
592 profile of TNF-blocking agents: Findings of a consensus panel. *Semin Arthritis*
593 *Rheu* 2005; 34(6):819-836.
- 594 49. Kabacam G, Toruner M. What is the importance of anti-TNF agents in the
595 treatment of luminal (inflammatory type) Crohn's disease? *Turk J Gastroenterol*
596 2010; 21(1):107-112.
- 597 50. Wiese DM, Rivera R, Seidner DL. Is There a Role for Bowel Rest in Nutrition
598 Management of Crohn's Disease? *Nutr Clin Pract* 2008; 23(3):309-317.
- 599 51. Mingrone G, Capristo E, Greco AV, Benedetti G, De Gaetano A, Tataranni PA
600 *et al.* Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn
601 disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2):325-330.
- 602 52. Jeejeebhoy KN. Clinical nutrition: 6. Management of nutritional problems of
603 patients with Crohn's disease. *Can Med Assoc J* 2002; 166(7):913-918.
- 604 53. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the
605 gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474(7351):327-336.

- 606 54. Brown AC, Roy M. Does evidence exist to include dietary therapy in the
607 treatment of Crohn's disease? *Expert Rev Gastroent* 2010; 4(2):191-215.
- 608 55. Brown AC, Rampertab SD, Mullin GE. Existing dietary guidelines for Crohn's
609 disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroent* 2011; 5(3):411-425.
- 610 56. Goh J, O'morain CA. Nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment*
611 *Pharm Ther* 2003; 17(3):307-320.
- 612 57. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of
613 elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease:
614 Cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel*
615 *Dis* 2005; 11(6):580-588.
- 616 58. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M
617 *et al.* Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's
618 disease: a randomized-controlled trial. *Aliment Pharm Ther* 2006; 24(9):1333-
619 1340.
- 620 59. Gassull MA, Fernandez-Banares F, Cabre E, Papo M, Giaffer MH, Sanchez-
621 Lombrana JL *et al.* Fat composition may be a clue to explain the primary
622 therapeutic effect of enteral nutrition in Crohn's disease: results of a double blind
623 randomised multicentre European trial. *Gut* 2002; 51(2):164-168.
- 624 60. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and
625 inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):343S-348S.
- 626 61. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M *et*
627 *al.* Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease -
628 The EPIC randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 2008; 299(14):1690-
629 1697.

- 630 62. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schutz T *et*
631 *al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;
632 25(2):260-274.
- 633 63. Moorthy D, Cappellano KL, Rosenberg IH. Nutrition and Crohn's disease: an
634 update of print and Web-based guidance. *Nutrition Reviews* 2008; 66(7):387-
635 397.
- 636 64. Perez C, Puebla A, Miján de la Torre A. Tratamiento nutricional en la
637 enfermedad inflamatoria intestinal *Nutr Hosp* 2003; 23:417-427.
- 638 65. Protheroe S. Symposium 6: Young people, artificial nutrition and transitional
639 care Transition in young people on home parenteral nutrition. *P Nutr Soc* 2009;
640 68(4):441-445.
- 641 66. Slonim AE, Grovit M, Bulone L. Effect of Exclusion Diet with Nutraceutical
642 Therapy in Juvenile Crohn's Disease. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(3):277-285.
- 643 67. Mullin GE. Supplemental Calcium Attenuates the Colitis-Related Increase in
644 Diarrhea, Intestinal Permeability, and Extracellular Matrix Breakdown in HLA-
645 B27 Transgenic Rats. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(2):218-219.
- 646 68. Schepens MAA, Schonewille AJ, Vink C, van Schothorst EM, Kramer E,
647 Hendriks T *et al.* Supplemental Calcium Attenuates the Colitis-Related Increase
648 in Diarrhea, Intestinal Permeability, and Extracellular Matrix Breakdown in
649 HLA-1327 Transgenic Rats. *Journal of Nutrition* 2009, 139(8):1525-1533.
- 650 69. Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P,
651 Donnet-Hughes A, Macdonald TT, Walker-Smith JA: Mucosal healing and a
652 fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral
653 polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 2000;
654 14(3):281-289.

- 655 70. Requena P, Gonzalez R, Lopez-Posadas R, Abadia-Molina A, Suarez MD,
656 Zarzuelo A *et al.* The intestinal antiinflammatory agent glycomacropeptide has
657 immunomodulatory actions on rat splenocytes. *Biochemical Pharmacology*
658 2010; 79(12):1797-1804.
- 659 71. Davanco T, Oya V, Coy CSR, Leal RF, Ayrizono MDS, Sgarbieri VC *et al.*
660 Nutritional supplementation assessment with whey proteins and TGF-beta in
661 patients with Crohn's disease. *Nutr Hosp* 2012; 27(4):1286-1292.
- 662 72. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of
663 probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a
664 randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut* 2002; 51(3):405-409.
- 665 73. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F *et al.*
666 Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus
667 johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-
668 caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(2):135-142.
- 669 74. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory
670 bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:139-144.
- 671 75. Issazadeh-Navikas S, Teimer R, Bockermann R. Influence of dietary
672 components on regulatory T cells. *Mol Med* 2012; 18(1):95-110.
- 673 76. Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of probiotics on pro-inflammatory
674 cytokines and NF-kappaB activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*
675 2010;16(33):4145-4151.
- 676 77. Petersen ER, Claesson MH, Schmidt EG, Jensen SS, Ravn P, Olsen J,
677 Ouwehand AC *et al.* Consumption of probiotics increases the effect of
678 regulatory T cells in transfer colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(1):131-142.

679 78. Porporatto C, Darío I, Graciela S. La modulación del sistema inmune de
680 mucosas con polisacáridos. Bases para una atractiva alternativa en terapia. *Acta*
681 *Bioquím Clín Latinoam* 2007; 41(2):203-211.

682

683

684

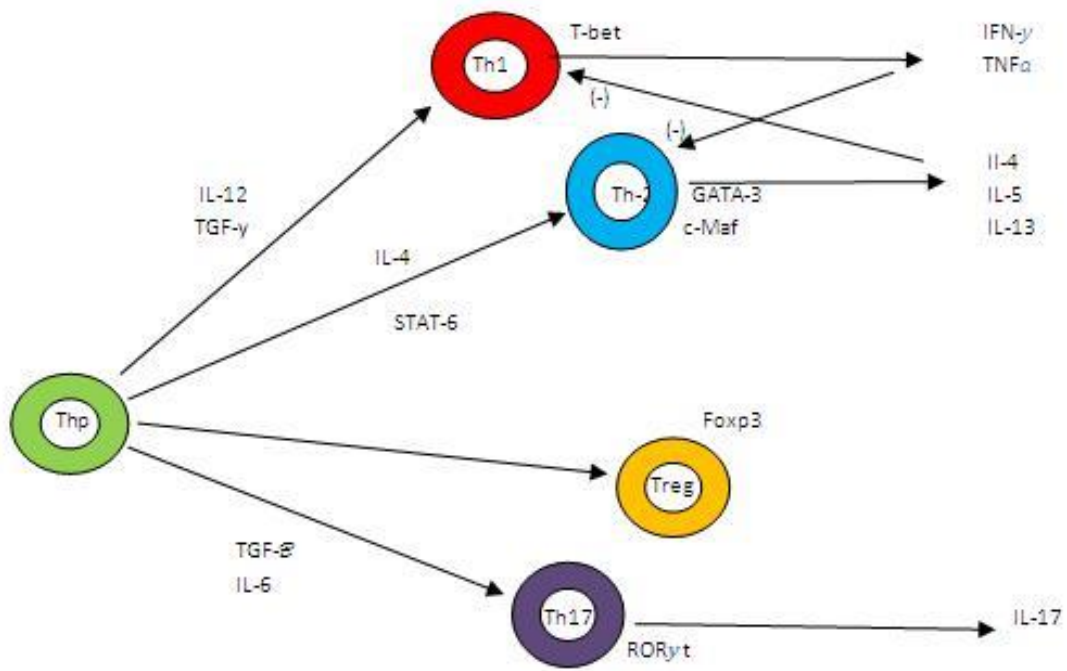
685 **Figuras**

686 Figura 1 Maduración de las células T naive a los distintos fenotipos Th1, Th 2, Treg y

687 Th17 en función de las citoquinas presentes

688

689



690

691

692

693

694